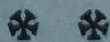


INSTITUTUL DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IASI
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Conf. Dr. GEORGE POPA



DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL
BOLILOR INTERNE



1980

B O L I L E S I N G E L U I P A T O L O G I A G L O B U L E L O R R O S I I

A N E M I I L E

Definiție.

Anemie înseamnă scăderea sub nivelul normal al hemoglobinei funcționale circulante totale.

Se spune despre un subiect că este anemic când hemoglobina este sub 14 g/100 ml sînge la bărbat și sub 12 g/100 ml sînge la femeie.

Utilizînd 4 parametri: numărul de globule roșii (GR), hemoglobina (Hb), hematocritul (Ht) și numărul reticulocitelor (pe mmc) se poate face încadrarea unei anemii privind: cantitatea medie de Hb pe eritrocit, volumul hematiei și caracterul regenerativ sau aregenerativ.

1. Concentrația medie a Hb în eritrocit (CHEM) se calculează prin raportul: $\frac{\text{Hb (g\%)} \times 100}{\text{Hematocrit}}$ (de ex. $\frac{16 \times 100}{47} = 34$)

- a) valori normale (normocromie) = 32 - 34%
- b) hipocromie = sub 32%

2. Determinarea volumului eritocitar mediu (VEM) definește caracterul micro- normo- sau macrocitar al unei anemii. Se calculează astfel: $\text{VEM} = \frac{\text{Hematocrit (\%)} \times 10}{\text{nr. eritrocite (mil./mmc)}}$ (de ex. $\frac{46 \times 10}{5} = 92 \mu^3$).

- a) VEM normal (normocitoză) = 85 - 95 μ^3 ;
- b) sub 85 μ^3 se consideră microcitoză;
- c) peste 95 μ^3 se consideră macrocitoză.

Cît privește hipercromia, această noțiune este inexactă, eritrocitul neputîndu-se încărca peste valoarea de 34%.

3. Pentru a defini caracterul regenerativ sau hiporegenerativ (aregenerativ) al unei anemii ne conducem după cifra absolută a reticulocitelor/mmc. În mod normal nr. reticulocitelor este în jur de 50.000/mmc. În caz de anemie, măduva osoasă face efortul compensării anemiei respective. Pentru a afirma că o anemie este regenerativă, cifra reticulocitelor trebuie să fie egală sau peste 150.000/mmc; sub această cifră, efortul măduvei

osose este deficitar: se consideră că anemia este hipo- sau aregenerativă.

4.-Un alt examen fundamental și foarte simplu într-o anemie este observarea morfologiei GR pe frotiul de sânge periferic, ceea ce dă indicații prețioase pentru diagnostic: anizocitoză (hematii inegale), poichilocitoză (hematii de forme variate: în picătură, în seceră, în coif, ovale, sferice, în semn de tras la țintă etc), anizocromie, hipocromie, policromatofilie (indicând o hematopoieză accelerată), prezența de hematii nucleate sau cu resturi de nucleu.

Clasificare (în funcție de mecanism).

A. Anemii centrale (aregenerative) = prin defect de producere:

I. Aneritropoieză (insuficiență cantitativă a eritropoiezei): tulburări în proliferarea și diferențierea celulei tulpini unipotente:

1. Anemii aneritroblastice pure

- eritroblastoftizia idiopatică;

- eritroblastopenii secundare: a timom

b medicamentoase

c insuficiență renală ac.

d endocrine (hipotiroidie)

2. Anemii aregenerative din cadrul insuficienței medulare globale (deficit în proliferarea și diferențierea celulei tulpini multipotente). Dispariția țesutului medular prin:

a invadare (leucemii, limfoame, mielom, metastaze);

b aplazie medulară (idiopatică, virală, tbc, toxică, radiații ionizante);

c fibroze medulare.

II. Diseritropoieză (insuficiență calitativă a eritropoiezei): tulburări în proliferarea și maturarea celulelor diferențiate:

1. Deficit în sinteza ADN (anemii megaloblastice): 1/10/10/10 p 1625

a - deficit în vit. B₁₂ sau acid folic;

b - deficite în metabolismul purinelor și pirimidinelor.

2. Deficit în sinteza Hb (anemii hipocrome):

a - deficit în sinteza hemului: deficit de fier; - 1621

- b - deficit în utilizarea fierului: anemii sideroacrestice sau sideroblastice. -1622

3. Mecanisme multiple sau necunoscute:

- a - anemia diseritropoietică congenitală;
- b - pancitopenia cu măduvă osoasă celulară (bogată);
- c - anemia din bolile cronice;
- d - anemii prin deficiențe nutriționale.

B. Anemii periferice (regenerative) = prin pierdere sau distrugere eritrocitară crescută:

- I. Posthemoragice (hemoragii acute abundente): anemii prin pierdere globală.

II. Hemolitice (anemii prin distrucție globulară): - H: 1641

1. de origine extracorpusculară (dobândite):

- a - toxice;
- b - infecțioase și parazitare;
- c - imunologice (medicamentoase, anemia hemolitică cu anticorpi la cald, sindroame hemolitice criopatice);
- d - mecanice: hemoglobinuria de marș, anemia hemolitică microangiopatică, anemia cardiacilor cu proteză valvulară;
- e - hipersplenism (sechestrare prin hiperreactivitatea SRH):

2. de origine corpusculară (constituționale):

- a - defect congenital de membrană: - sferocitoza ereditară;
- eliptocitoza ereditară;
- acantocitoza ereditară;
- b - defect congenital al enzimelor: - G-6-fosfat dehidrogenază;
- piruvat-kinază;
- alte enzime;
- methemoglobinuria și sulfhemoglobinuria;
- c - defect congenital al globinei (anomalii ale Hb): H: 1635
 - defect al vitezei de sinteză a globinei: talasemia;
 - hemoglobinopatii structurale substituționale (prin înlocuirea unui acid aminat): de ex. anemia cu celule în formă de seceră (sickle-cells);
 - alte hemoglobinopatii.

3. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (Marchiafava-Micheli): singura anemie hemolitică corpusculară dobândită.

C. Anemii mixte: saturnism cronic, insuficiență renală cronică, cirozele alcoolice, malsorbții digestive, neoplasme.

*infecții cronice, infecții, imfaticul
endocritice*

A. ANEMII DE ORIGINE CENTRALA
(Anomalii în producția medulo-osoasă).

Insuficiența producerii de GR, care duce la o anemie de tip "aregenerativ", recunoaște două mari mecanisme.

a) Absența (aplazia) sau hipoplazia țesutului eritropoietic, izolată sau în cadrul unei insuficiențe medulare cantitative globale.

b) Dimpotrivă, țesutul eritropoietic poate fi bogat, adesea hiperplazic, dar funcțional, calitativ, este defectuos; este vorba de o "diseritropoieză", care crează o insuficiență calitativă a seriei eritrocitare.

I. Anemii prin insuficiență medulară cantitativă. *Aneritropoiezo*

1. Aneritropoieza poate fi datorită unei tulburări în proliferarea și diferențierea celulei progenitoare eritropoietice, ducând la aplazii eritroblastice pure:

a) cronice: congenitale (boala Blackfan-Diamond, apare în copilărie, regresează spontan în adolescență), idiopatice, secundare unui timom, unei insuficiențe tiroidiene; în sindroamele inflamatorii se întâlnește o hipoplazie eritropoietică;

b) acute: idiopatice (virale?), medicamentoase (cloramfenicol, leukeran), insuficiență renală acută.

Diagnosticul aplaziilor eritroblastice pure (care sînt rare) se face pe baza absenței aproape totale a eritroblastilor din măduva osoasă (biopsia este mult mai concludentă) și, consecutiv, a reticulocitelor în sângele periferic.

2. Aplazia sau hipoplazia eritroblastică poate fi datorită unui deficit în proliferarea și diferențierea celulelor tulpină multipotențiale, aflîndu-se în cadrul unei insuficiențe medulare globale.

Acest tip de insuficiență medulară poate corespunde:

- unei invadări medulare prin hemopatie malignă (leucemii, limfoame, mielom, metastaze carcinomatoase);
- unei aplazii propriuzise: idiopatice, toxice, prin irradiații ionizante, virală (hepatită), tbc diseminat a organelor hematopoietice, asociată cu un timom;
- unei fibroze medulare de diverse origini, între care și osteomielifibroza.

II. Anemii centrale prin diseritropoieză.

Anemiile centrale prin eritropoieză viciată, ineficace se datoresc unor tulburări în proliferarea și maturarea celulelor diferențiate, două grupe importante distingându-se în cadrul acestui mecanism: anemii prin deficit în sinteza de ADN (anemii megaloblastice) și anemii prin deficit în sinteza de Hb cu două subgrupe: anemii prin lipsă de fier și anemii prin deficit de utilizare a fierului (anemii refractare).

1. Anemiile megaloblastice.

Definiție. Este vorba de anemii datorită unei carențe în vitamină B₁₂ sau acid folic. Rezultă un defect în sinteza ADN, deci în multiplicarea celulară, în timp ce sinteza ARN, adică maturarea și metabolismul citoplasmatic rămân neafectate.

Acest dezechilibru ADN/ARN duce la o alterare a creșterii celulelor cu tulburări metabolice și funcționale în singele periferic și măduva osoasă, fiind afectată în special seria eritroblastică. În felul acesta normoblastul (denumire generică pentru seria eritroblastică) se transformă în megaloblast: o celulă cu multiplicare încetinită, dar cu maturare neînhibată, fapt care are următoarele consecințe:

- dimensiuni celulare superioare normalului ("megalo");
- diviziuni anormale cu
- displazie consecutivă;
- finalmente, fragilitatea și moartea prematură a celulelor, fapt care duce la anemia megaloblastică.

Sinteza de ADN este deficitară pe toate seriile hemopoietice, astfel că gigantismul atinge și seria granulocitară și megacariocitară. Din acest motiv autorii anglosaxoni utilizează termenul de megaloblastic și pentru precursorii seriei granulocitare și megacariocitare, rezervând termenul de megaloblast pentru seria roșie tânără, patologică.

Mecanismul exact al carenței de vitamină B₁₂ la om nu se cunoaște. Ar fi vorba de o lipsă a acestei vitamine la nivelul mitocondriilor.

Sindromul clinic și hematologic de anemie megaloblastică.

a) Clinic, există trei ordine de manifestări:

- sindromul anemic: paloare de aspect particular, cerată, cu

infiltrarea edematoasă moderată a tegumentelor (mai ales în anemia Biermer), astenie și adinamie (mai accentuate în anemia Biermer), sufluri anemice, tahicardie, dispnee, uneori insuficiență cardiacă (în special în anemia Biermer);

-sindromul digestiv este mult mai sărac decât altădată: glosita Hunter, disfagie, grețuri, gastralgii (în anemia Biermer), diaree;

-sindromul neurologic (în carența de vitamină B_{12}): parestezii ale membrelor, crampe musculare la membrele inferioare, atingeri piramidale până la paraplegie spastică, tulburări psihice depresive sau delirante până la așa numita "nebunie megaloblastică"; sindromul neurologic este actualmente mult mai discret.

Semne negative: absența splenomegaliei, adenomegaliilor și a manifestărilor hemoragice.

b) Hematologic:

- GR scăzute (de obicei sub 2 mil/mm³ în anemia Biermer);
- Hb proporțional mai puțin scăzută;
- VEM peste 100 μ^3 , CHEM peste 32%;
- reticulocite scăzute.

Deci: anemie macrocitară, normocromă, hiporegenerativă. Modificări morfologice accentuate ale GR (anizocitoză, anizocromie, poichilocitoză, megalocitoză, inele Cabot, corpi Jolly), expresii ale diserieitropoiezei de origine centrală.

-Leucopenie cu granulocitopenie.

-Plachetopenie.

Tendință la gigantism celular și pe aceste două serii cu granulocite hipersegmentate.

În măduva osoasă: megaloblastoză (aspect de "măduvă albatră" din cauza preponderenței elementelor tinere, bazofile).

N.B.: Pentru a putea interpreta corect examenele hematologice trebuie să ne abținem de la orice tratament, deoarece vit. B_{12} , acidul folic și extractele de ficat modifică complet morfologia megaloblaștilor, diagnosticul ne mai putând fi făcut.

Etiologie.

Se disting două mari grupe de anemii megaloblastice: prin carență de vit. B_{12} și prin carență de acid folic.

I. Sindromul de deficit în vit. B_{12} cuprinde:

- anomalii neurologice (rare actualmente);

-scăderea concentrației serice a vit. B_{12} (normal 150-1000 pg/ml);

-răspuns caracteristic la vit. B_{12} , constând din transformarea normoblastică a megaloblaștilor și creșterea numărului de reticulocite prin reluarea eritropoiezei fiziologice.

Clasificarea sindroamelor de deficit în vit. B_{12} :

1. Tulburări de absorbție intestinală.

- a) Lipsa factorului intrinsec: ANEMIA BIERMER.
- b) Anemia pernicioasă juvenilă, foarte rară, datorită fie carenței în factor intrinsec, fie unei malabsorbții a vit. B_{12} (sindromul Imerslund), fie unei anomalii congenitale în secreția de factor intrinsec.
- c) Sindromul postgastrectomie, care apare la 5-6 ani după o gastrectomie totală și se datorește extirpării mucoasei secretante de factor intrinsec; de aici necesitatea tratamentului profilactic cu vit. B_{12} la toți bolnavii gastrectomizați.
- d) Distrugerea mucoasei gastrice în intoxicații cu corozive.
- e) Carcinoame și adenoame gastrice (cu desființarea zonei secretante de factor intrinsec).
- f) Tulburări intestinale: rezecții întinse de ileon, ileită regională, sprue, boală celiacă, malabsorbție pentru vit. B_{12} în hipotiroidism sau indusă de droguri (PAS, neomicină, sulfamide antimicrobiene și antidiabetice).

In toate aceste carențe se administrează vit. B_{12} parenteral.

2. Utilizare defectuoasă sau consum exagerat de vit. B_{12} (competiție parazitară sau bacteriană cu gazda în consumul de vit. B_{12}).

a) Paraziți intestinali: botriocefal (simptomatologie similară anemiei Biermer).

b) Hiperconsum prin floră intestinală patologică în: anastomoze intestinale cu scurt circuit, stricturi ale intestinului subțire (sindrom de "ansă oarbă" - "blind loop"), stenoze, fistule intestinale, steatoze.

c) Sarcină (consum crescut, mai ales de acid folic).

d) Eritropoieza hiperactivă din cursul unor anemii de lungă durată poate duce la apariția de megaloblaști.

e) Hipertiroidia, hemopatiile maligne, limfoamele, carcinoamele (prostată) pot de asemenea produce megaloblastoze prin hiper-

consum de vit. B₁₂.

3. Anomalii de transport ale vit. B₁₂ recent izolate: absența constituțională de transcobalamină II.

4. Aport redus (deficit dietetic).

Anemiile megaloblastice prin carență alimentară sînt excepționale, datorită faptului că vit. B₁₂ se găsește în concentrații mari în alimentele de origine animală.

Anemia pernicioasă Addison-Biermer.

Anemia Biermer, denumită altă dată pernicioasă, din cauza caracterului ei fatal, constituie prototipul anemiilor megaloblastice.

Patogenie.

Actualmente anemia Biermer este considerată o boală autoimună. Autoanticorpii sînt îndreptați împotriva factorului intrinsec secretat de glandele regiunii fundice a stomacului cit și împotriva mucoasei gastrice.

Factorul intrinsec favorizează rezorbția cobalaminei (vit. B₁₂) la nivelul ileonului. Fiind blocat de anticorpi, rezorbția vit. B₁₂ nu mai are loc. Rezultă anemia megaloblastică, a cărei contracarare se va face prin administrare parenterală de vit. B₁₂.

Anemia Biermer se poate însoți și de alte boli autoimune, în primul rînd tiroidita Hashimoto.

Diagnostic.

a) Clinic: cele trei sindroame amintite anterior: anemie (impresionează culoarea galben cerată la un bolnav care nu este emaciat, ci dimpotrivă apare infiltrat); digestiv (discret actualmente, predominînd arsurile linguale și uscăciunea gurii) și neurologic (de asemeni discret actualmente).

N.B. Anemia Biermer poate debuta cu fenomene neurologice sau psihice care preced cu ani de zile modificările hematologice.

b) Hematologic: GR scăzute uneori chiar sub 1 mil/mm³ (cazuri chiar cu 2-300.000/mm³), de obicei între 1-2 mil/mm³; Hb proporțional mai puțin scăzută, astfel că sînt crescute VEM (peste 100 μ³) și CHEM (peste 32%). Anemia este macrocitara, normocromă cu modificări morfologice ale GR (megalocite, anizocitoză, poichilocitoză) la care se adaugă leucopenie (cu granu-

locite gigante, multisegmentate) și plachetopenia.

In măduva osoasă: megaloblastoză cu predominanța elementelor tinere bazofile ("măduvă albastră").

c) Chimismul gastric pune în evidență o aclorhidrie histaminorefractară.

d) Dozajul seric al vit. B₁₂ constituie actualmente mijlocul cel mai utilizat în diagnosticul carenței de vit. B₁₂. În anemia Biermer netratată vit. B₁₂ scade sub 100 pg/ml.

e) Testul terapeutic. Răspunsul rapid și complet la vit. B₁₂ constituie cel mai bun test diagnostic în cazurile neclare sau la care, datorită unui tratament intempestiv anterior cu vit. B₁₂ sau acid folic, megaloblastii nu pot fi recunoscuți, dar clinica și chimismul gastric pledează pentru anemie Biermer.

Tratament.

1. Administrarea de vit. B₁₂ (cian sau hidroxicobalamina) pe cale parenterală, i.m., 100 mcg/zi până la normalizarea numărului de GR; apoi 100 mcg x 2/săptămână, timp de 4 săptămâni, după care se va continua cu 100 mcg lunar, toată viața. În caz de atingere neurologică, în funcție de gravitate se administrează inițial 1000 mcg la 2-3 zile, apoi 100 mcg de 1-2 ori/săptămână, timp de 6-12 luni.

N.B. Tratamentul oral cu vit. B₁₂ (și extracte hepatice) a fost abandonat, deoarece dau intoleranță și induc formare de anticorpi. De asemeni preparatele injectabile "retard".

2. Transfuzii cu masă eritocitară se vor face numai la început (3-6 transfuzii) și numai dacă Hb este sub 4-5 g%.

3. Tratamentul cu fier în faza a doua a terapiei, când datorită hematopoeziei accelerate, rezervele de fier din organism sînt epuizate și se suprasădește o carență martială (Fe seric scăzut); se administrează Glubifer 3 dg/zi.

4. Dacă fiind lipsa de aciditate gastrică se va face tratament substitutiv cu acid clorhidric: acidopeps p.o., 1-2 cp x 3/zi, în puțină apă, înaintea sau în timpul meselor.

5. În caz de decompensare cardiacă se vor da digitale, diuretice, restricție sodată, la care se adăugă vit. B₁₂.

Consecințele tratamentului cu vit. B₁₂:

- "topirea megaloblastilor" în 8-10 ore, cu transformarea lor în normoblasti;

- "criza reticulocitară" (creșterea numărului de reticulo-

cite) după 4-5 zile (test de eficiență a tratamentului cu vit. B₁₂;

- dispariția anemiei după 4-5 săptămîni.

Erori în tratamentul anemiei Biermer:

- întreruperea vit. B₁₂ de către bolnav;
- administrarea intempestivă de vit. B₁₂ sau acid folic înainte de diagnosticul ferm; acidul folic maschează diagnosticul de anemie Biermer, permițînd agravarea afectării neurologice;
- administrarea inutilă de transfuzii;
- tratamentul cu vit. B₁₂ poate determina o scădere brutală a potasiului seric, uneori atît de gravă, încît duce la exitus dacă nu se administrează potasiu.

Prognosticul este bun dacă:

- tratamentul cu vit. B₁₂ este urmat timp indefinit;
- nu sînt modificări neurologice grave;
- nu se suprapune în evoluție un carcinom gastric.

In anemiile megaloblastice prin carență de vit. B₁₂, tratamentul cu ciano- sau hidroxicobalamină (vit. B₁₂) este pe de o parte etiologic, iar pe de altă parte substitutiv. Hidroxicobalamina se fixează mai bine pe țesuturi și se elimină mai lent, păstrînd mai mult timp o concentrație sanghină eficientă. Dozele mari de vit. B₁₂ nu sînt necesare, fiind suficiente doze de 100 mcg/zi pînă la regresarea anemiei și apoi continuarea cu 100 mcg lunar, dacă factorul etiologic persistă. Sînt unele anemii megaloblastice de origine carcinomatoasă care se ameliorează substanțial sub tratament cu vit. B₁₂, care nu este contraindicată, contrar unei păreri nefondate, în carcinoame.

II. Anemii prin carență de acid folic

Hematologic sînt similare carenței în vit. B₁₂.

Testele de carență în acid folic sînt: dozajul folatilor serici și eritrocitari, iar în practica curentă, răspunsul terapeutic la acid folic [100-200 mcg/zi], p.o. sau i.m.

Clasificarea sindroamelor de deficit în acid folic,

1. Carență de aport;

- a) regim inadecvat, deficitar în legume verzi, carne, pîine;
- b) la sugari: alimentație lactată exclusivă și prelungită;
- c) sarcină: apare la 0,5-2% dintre multipare; mortalitate fetală = 40%;

d) alcoolism (de obicei anemii macrocitare; uneori însă net megaloblastice);

e) boli cronice hepatice, mai ales ciroza alcoolică; conlucrează la anemie: dietă săracă, tulburări de absorbție a foliaților, perturbarea utilizării lor, depozitare hepatică deficitară.

Atenție! Uneori carența de acid folic se însoțește de alte multiple carențe nutriționale (vitamine etc.), de unde necesitatea unui tratament vitaminic complex.

2. Tulburări de absorbție (acidul folic se absoarbe în jejun):
sprue tropicală (lipsa unei conjugeze intestinale?), boala celiacă (sprue nostras), sprue netropicală (enteropatia glutenică), în care diagnosticul se bazează pe: steatoree, biopsia jejunală, determinarea carotenului seric, testul de excreție a xilozei, răspunsul la dieta fără gluten; alte afecțiuni intestinale cronice: boala Crohn, Whipple, rezecția întinsă de jejun, tbc, LS, LLC, sclerodermie, amiloidoză, boala lanțurilor grele alfa; ingestie de medicamente: anticonvulsivante, contraceptive, HIN, cicloserină, care inhibă enzima necesară absorbției intestinale.

3. Hiperconsum de foliați:

a) sarcină: hiperconsum mai ales în trimestrul III + factori agravanți: dietă săracă, sarcini multiple, feți multipli, infecții, lactație; de aici necesitatea tratamentului sistematic în sarcină cu acid folic (este frecventă asocierea dintre deficitul sever de acid folic și unele complicații ale sarcinii: ruptură de placenta, avort spontan, sîngerări, patologie embrionară);

b) hematopoieză activă în anemii hemolitice, mai ales ereditare și imunologice; răspund la doze ridicate de acid folic (25 mg/zi);

c) neoplazii: metastaze, leucemii, cancer gastric, prostatic; concură la provocarea anemiei: hiperconsum + dietă săracă, malabsorbție, cagexie, disfuncție hepatică (tumora = "capcană" de foliați, vit. B₁₂, proteine etc., dar pe de altă parte acidul folic agravează malignomul?).

4. Activare blocată (defect de utilizare), care apare mai ales după tratament cu: antagoniști ai acidului folic (ameto-pterina = Methotrexat), Triamteren, Trimetoprim; determină necroze bucale, ulcer esofagian și enterocolite, alopecie, sensibilitate crescută la infecții, anemie megaloblastică și panci-

1/2 = 1000 mcg / 10 mg

topenie.

Tratamentul anemiilor megaloblastice foliprive este în primul rând cauzal. Carența de acid folic se corectează administrându-l p.o. în doză de 1-2 mg/zi (1 cp = 5 mg). În cursul sarcinii se va da preventiv 1/2 cp/zi (2,5 mg). Transfuziile sînt necesare în cazuri foarte rare.

Anemii megaloblastice rezistente la vit. B₁₂ și acid folic.

Există bolnavi cu anemii megaloblastice la care în ser concentrația de vit. B₁₂ și acid folic este normală sau scăzută, dar în ultimul caz, deși ea poate fi corectată, totuși megaloblastoza rămîne neinfluențată. Acest lucru are loc după administrare de antimetaboliți, care se interferează cu sinteza de ADN: 6-MP (Purinethol), Tioguanina, Azatioprina, Citozinarabina, Hidroxiureea; de asemenea Adriamicina și Daunomicina.

Există de asemenea cazuri cu erori înnăscute în metabolismul folaților.

În sfîrșit, există anemii megaloblastice care nu răspund la vit. B₁₂ sau acid folic, dar răspund la piridoxină (în unele hepatopatii grave) sau la tiamină (exceptional).

Trebuie de amintit de asemenea că există anemii megaloblastice refractare, reprezentînd stări preleucemice.

Anemiile macrocitare.

Sînt acele anemii în care diametrul mediu al GR este crescut, la fel CHEM, dar megaloblastii în măduva osoasă și megaloците în sângele periferic sînt absente. Pot apare în primul rând în afecțiuni hepatice (ciroză, hemocromatoză); pancreatopatii cronice de lungă durată; nefropatii de lungă durată (independent de gradul azotemiei): glomerulonefrită cronică, nefrită interstițială, scleroză renală, displazii renale; în unele anemii aplastice, mai ales de origine toxică; intoxicații cu benzol, As., Au; iradiere Roentgen sau Rădău; unele infecții cronice; unele anemii hemolitice.

[2] Anemiile feriprive

Sînt foarte frecvente și de obicei ușor de diagnosticat. Este vorba de anemii microcitare (VEM sub $80 \mu^3$), hipocrome (CHEM sub 30%), caracteristici care îndrumă imediat diagnosticul către originea sideropenică, acest tip de anemie fiind de

cele mai multe ori consecutiv carenței martiale.

Diagnostic pozitiv.

a) Clinic: - semne de anemie: paloare de tip particular, al-bicioasă cu tentă ugor verzuie, dând un aspect translucid lobu-lui urechii; astenie, tahicardie și polipnee la eforturi me-dii sau minime, sau chiar în repaos, sufluri sistolice, cefalee, amețeli;

"- semne de carență în fier: fatigabilitate, pierderea pute-rii de concentrare; alterări ale fanerelor: unghii friabile, plate, escavate sub formă de frunze moarte (coilonichie), părul friabil; alterări ale mucoaselor: ragade la comisurile buzelor, disfagie și stomatită (rare actualmente), glosită (limbă roșie, dureroasă, cu atrofie papilară), gastrită atrofică (se poate vindeca sub tratament martial); uneori tendință la tromboze ve-noase și existența unui sindrom de hipertensiune intracraniană, regresibilă sub tratament cu fier.

Splina poate fi ușor mărită. Pot apare edeme moderate la membrele inferioare.

b) Biologic: - hematologic se constată GR ușor sau moderat scăzute; în schimb Hb este proporțional net mai scăzută, de o-bicei între 10-5 g%; hematocritul scăzut, astfel că VEM este sub $80 \mu^3$, iar CHEM între 22-30%; morfologic hematiile apar de-colorate, cu conturul uneori numai vizibil (anulocite), anizoci-toză foarte marcată cu predominanța microcitelor, poichilocito-ză; reticulocitele sînt normale, ușor crescute sau, mai rar, scă-zute. Leucograma de obicei normală. Plachetele pot fi moderat crescute (în caz de etiologie hemoragică cronică), în mod obi-gnuit normale, rar scăzute.

Mielograma arată o moderată hiperplazie eritroblastică; sideroblastii (eritroblaști conținînd fier, detectabil prin reacția Perls) sînt scăzuți, uneori pînă la zero (normal 20-40% din numărul total de sideroblaști medulari).

"- Carența în fier: fierul seric este scăzut sub 50 mcg/100 ml sînge, uneori chiar sub 20 mcg; capacitatea totală de fixa-re a siderofilinei este crescută peste 350 mcg/100 ml ser (normal 300 mcg%); sideroblastii medulari mult scăzuți (sub 10%).

Diagnosticul etiologic al anemiilor feriprive la adult.

a) Hemoragiile repetate, pe o lungă durată de timp, consti-

tuiesc cauza aproape exclusivă a anemiilor feriprive. Aceste etiologii, care nu sînt totdeauna evidente, trebuie căutate printr-o anchetă min ţioas , bolnavii nedeclar nd, de pildă, dec t cu greu o s ngerare hemoroidală.

- S nger ri digestive: ulcer gastric sau duodenal; ulcerul peptic la gastrectomiza i; carcinomul gastric, mai rar tumorile benigne; varicele esofagiene în hipertensiunea portală; hernia hiatală (cauză deseori ignorată); unele medicamente (aspirina, anticoagulantele) pot da s nger ri mici, cronice; cancerul de colon  i rect, mai rar polipoza; rectocolita hemoragică; parazitoze intestinale (ankilostomiaz ); tumori ale intestinului subțire; hemoroizii.

- La femei: menoragiile, zise funcționale, sînt cauza cea mai frecventă; sarcinile repetate (pierderi de s nge + hiperconsum de Fe); apoi fibromul uterin, contraceptivele intrauterine, mai rar neoplasmul.

- Alte cauze: epistaxis cronic, frecvent; uneori boala Rendu-Osler; hematurie cronică; donări repetate de s nge; hemoptizii mici repetate; hemosideroză pulmonară; hemodialize cronice (sustrageri de fier); anemii hemolitice cu hemoglobinurie  i hemosiderinurie; pierderi de s nge în marile sindroame hemoragice (hemofilie, plachetopenie); la unele femei tinere, nevrotice pot exista s nger ri voluntare, clandestine (se vor căuta semnele de  n ep tur ).

C nd o s ngerare cronică nu este evidentă, ne vom g ndi întotdeauna la o s ngerare digestivă ocultă  i se vor face investigații în acest scop: examene radiologice, fibroscopie, angiografie, aortografie selectivă, metode izotopice  i, finalmente, laparotomie exploratorie.

b) Anemia feriprivă esențială a fetelor tinere, a a numita cloroz  a tinerelor fete, frecventă în Evul Mediu datorită regimului inten ionat carent at în verde uri, co nciz nd cu apari ia perioadelor catameniale, actualmente se observă rare ori. Denumirea de cloroz  se datore te palorii ușor varzui a fe ei. Administrarea de fier vindecă rapid anemia.

c) Anemia feriprivă (sau cloranemia) esențială a femeilor adulte sau anemia Hayem-Faber nu este prea rară  i se datore te unei aclorhidrii gastrice, a cărei corectare substitutivă, odată cu tratamentul mar ial, duce la regresarea anemiei. Se vor căuta

însă și sîngerări mici, cronice, necunoscute, parazitoză intestinală concomitentă, carențe alimentare.

d) In caz de sarcini multiple, intervenind la scurt interval, poate apare o anemie feriprivă, mai ales în cursul trimestrului III. De aici necesitatea tratamentului sistematic cu fier în această perioadă.

Diagnosticul diferențial este relativ simplu.

a) Confuzia cu anemiile microcitare prin defect de sinteză a Hb, din cadrul hemoglobinopatiilor (de ex. talasemia) precum și cu anemiile sideroblastice este ușor de evitat, în aceste anemii Fe seric fiind normal sau crescut.

b) Anemia feriprivă se poate asocia unei anemii megaloblastice sau unei anemii hemolitice. Dozarea Fe seric și examenul hematologic tragează diagnosticul.

c) Diagnosticul diferențial cel mai important trebuie făcut cu anemia feriprivă "inflamatorie" (vezi mai departe).

Tratamentul anemiilor feriprive.

Tratamentul are dublu scop: remediarea factorului etiologic (gest indispensabil, altfel carența marțială va persista indefinit) și tratamentul marțial, care se efectuează pe cale orală. Actualmente se utilizează aproape exclusiv sărurile ferose (sulfat, gluconat, fumarat, aspartat) deoarece reprezintă forma rezorabilă la nivel digestiv a Fe. Produsul românesc Glubifer (glutamat feros), cp. a 100 mg, se administrează în doză zilnică optimă de 200 mg. Ca tratament de atac, primele 2-3 săptămîni se vor da 100 mg x 3/zi, apoi 200 mg/zi.

În formele cu anemie medie revenirea la normal a constantelor eritrocitare se obține în 2-3 luni. De notat că rezervele de fier din organism se refac foarte lent, astfel că dese ori este necesar să se urmărească tratamentul 6 luni - 1 an. Dacă din anumite motive sîngerarea nu a putut fi înlăturată, feroterapia se va menține indefinit.

De obicei toleranța administrării orale este foarte bună. Rar pot apare grețuri, dureri epigastrice, diaree sau constipație.

Tratamentul pe cale parenterală are indicații foarte restrînse: intoleranță digestivă absolută, defect de absorbție de Fe, afecțiune digestivă care contraindică administrarea orală (rectocolita hemoragică). Exemplu de preparat injectabil:

Ferrum Hausmann (hidroxid de Fe polimaltozat) pentru administra-
trare i.m., fiole a 2 ml, conținând 100 mg Fe. Doza zilnică la a-
dult este de 100 mg (1 fiolă).

Transfuziile sanghine nu sînt necesare decît dacă Hb este
sub 4 g% (fapt excepțional), sau dacă este necesară o interven-
ție chirurgicală.

Anemia feriprivă "inflamatorie".

Numită și anemie hiposideremică cu sideroză reticulohis-
tiocitară, anemia "inflamatorie" este foarte frecventă și se
întîlnește în infecții cronice și afecțiuni, fie inflamatorii
(RAA, tbc, supurații pulmonare sau bronșice, endocardite bacte-
riene, septicemii, bruceloză, poliartrită reumatoidă, colagenoze),
fie maligne (boala Hodgkin, sarcoame, carcinoame febrile), fie în
boli degenerative.

Cauza exactă nu se cunoaște. Ar fi vorba de o utilizare
defectuoasă a Fe pentru sinteza Hb, datorită la trei anomalii:

- o tulburare a metabolismului Fe, care rămîne blocat în SRH
(în macrofage pentru detoxifiere?);
- o scădere a duratei de viață a GR prin sechestrare pre-
matură și distrugerea eritrocitelor de către un SRH hiperpla-
zic (macrofage);
- un defect de compensare a producției meduloase.

Diagnosticul se bazează pe: Fe seric sub 50 mcg/100 ml
ser; VEM normal; scăderea capacității totale de fixare a side-
rofilinei (transferinei) sub 300 mcg/100 ml ser, invers ca în
carența de Fe unde CTFS este crescută; reacția Perls pe froti-
urile meduloase arată scăderea sideroblastilor și depozite
de Fe în citoplasma macrofagelor; anemia este moderată (Hb
9-10 g/100 ml sînge), de tip microcitar hipocrom, existînd o
bună corelație între gravitatea anemiei și gravitatea bolii
cauzale și a sindromului inflamator biologic; prezența uneia
din afecțiunile enumerate mai sus însoțită de un sindrom bio-
logic inflamator (VSH crescut, creșterea fibrinogenului, a hep-
toglobinei, a alfa₂ și gamaglobulinelor).

Diagnostic diferențial: vezi tabelul alăturat (XV).

Tratament: se va trata afecțiunea cauzală. Tratamentul
marțial este illogic.

N.B. Evoluția anemiei inflamatorii sub tratament (radio-
terapie, citostatice) reflectă efectul favorabil sau defavora-

bil al terapiei respective.

Diagnosticul anemiilor inflamatorii. Tabel XV

| Afecțiunea | VEM | Fe seric | Sidero- filină | Sidero- blasti în m.o. | Fe în macro- fage | Feri- tină serică |
|---------------------------------------|---------|-------------|-------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Anemie inflamatorie | N sau ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↑ | ↑ |
| Carență marțială | ↓ | ↓ | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Inflamație + carență mar- țială | ↓ | ↓ | N | ↓ | ↓ | ↓ |
| Insuficiență medulară | N sau ↑ | N sau ↑ | N | N sau ↑ | ↑ | N sau ↑ |

Anemiile refractare.

Definiție. Anemiile refractare (AR) sînt insuficiențe cro-
nice ale eritropoezei (deci anemii de origine centrală, arege-
nerativă), a căror natură nu este cunoscută. Aceste anemii tra-
duc o atingere a celulei tulpină hematopoietice pluripotente.
Apar de obicei după 50 de ani și uneori sfîrșesc prin trans-
formare în leucemii acute mieloblastice, după luni sau ani de
evoluție, constituind astfel forma cea mai frecventă de stare
preleucemică.

Fiziopatologic, este vorba de o eritropoeză ineficace,
exprimată prin contrastul între o mare bogăție de eritroblasti
pe frotiurile de m.o. și o reticulocitopenie în sângele peri-
feric. Hematiile derivate din eritroblastii patologici sînt e-
le insele malformate, astfel că se distrug ușor, avînd o durată
de viață prescurtată. Anemia se poate asocia cu leucopenie și/
sau plachetopenie. Este vorba deci de o insuficiență medulară
cu măduvă bogată, implicînd o diseritropoeză (deficite enzima-
tice, eritroblasti multinucleați), însoțită eventual de disgra-
nulocitopoeză (deficite enzimatice, polinucleare agranulare)
și/sau displachetopoeză (plachete gigante, deficit de agrega-
bilitate).

Etiologie. AR sînt de obicei idiopatice. Pot fi favorizate
de expunerea la raze ionizante, vapori de benzen și mai ales de
consumul unor medicamente imunodepresoare: clorambucil, alkeran,

ciclofosfamidă.

Clasificarea anemiilor refractare.

Există mai multe subgrupe de anemii refractare, între care două sînt importante: anemia refractară sideroblastică sau sideroacrestică (sideroacrestic = tulburare în utilizarea Fe pentru sinteza Hb) și anemia refractară cu mieloblastoză parțială. Eritroleucemia este clasificată de unii autori tot în cadrul AR.

a) Anemia sideroblastică (sideroacrestică) idiopatică.

Se caracterizează prin hiperplazie eritroblastică medulară și acumulare de Fe neheminic în mitocondriile eritroblastilor, formînd granulații perinucleare (reacția Perls).

Clinic: anemie fără alte tulburări.

Hematologic: anemia este macrocitară (VEM peste $100 \mu^3$), normocromă sau hipocromă (CHEM 30-34%). Pe frotiu se observă două populații de GR: hipocromă și normocromă;

- 2) - reticulocitele diminuate sau normale;
- 3) - Fe seric normal sau crescut;
- 4) - leucocitele normale sau scăzute cu neutropenie (1/3 din cazuri);
- 5) - plachetopenie în 1/5 din cazuri.

În măduva osoasă se remarcă:

- bogăție frapantă în eritroblaști (50-80% din elementele medulare); domină eritroblaștii bazofili, dintre care unii sînt megaloblaști;

- unii eritroblaști acidofili au citoplasma vacuolizată și cu granulații bazofile;

- fapt foarte caracteristic este că numărul sideroblaștilor (eritroblaști conținînd Fe sub formă de granule roșietice la colorația Perls) este crescut pînă la 100% (normal 20-40%), iar în 50-95% granulele de Fe sînt așezate perinuclear în coroană.

De remarcat că în 1/3 din cazuri se adaugă și o carență de acid folic (explicînd apariția de elemente megaloblastice).

Evoluție și tratament.

Boala este cronică și incurabilă, prognosticul fiind semnat de gradul anemiei: cînd Hb este peste 8 g%, supraviețuirea fără transfuzii poate fi de 20 de ani; cînd Hb este scăzută și sînt necesare transfuzii repetate, apare pericolul de hemocromatoză și hepatită virală. Transfuziile trebuie făcute cu

singe fenotipat cît mai complet posibil, pentru a limita pericolele izoimunizării.

Ameliorări moderate se pot obține prin administrare de acid folic (5 mg/zi, timp de 15 zile pe lună) și vit. B₆ (200 mg/zi, timp de 3 luni).

Bolnavii pot sfîrși prin leucemie granulocitară acută, mai rar cronică (5-20% din cazuri).

Clasificarea anemiilor sideroblastice sau sideroacrestice.

Se descriu actualmente trei forme de anemii sideroblastice:

- genetică, legată de sex (apare la bărbați);
- primitivă la adult (forma descrisă anterior);
- secundară în: saturnism, intoxicație cu oxid de carbon, medicații antipiridoxină (HIN, cicloserină), talasemie. Tratatamentul în anemia sideroblastică secundară este causal. Ameliorări se pot obține cu acid folic sau cu doze mari de vit. B₆ în funcție de carența în cauză.

b) Anemia refractară cu mieloblastoză parțială.

Este la fel de frecventă ca și anemia refractară sideroblastică. În 80% din cazuri apare după 50 de ani.

Clinic: nimic caracteristic, ca și în anemia sideroblastică. Absența spleno-hepato-adenomegaliilor. În schimb, apar perioade febrile inexplicate și complicații infecțioase.

Hematologic: anemie normocromă, normo sau macrocitară hiporegenerativă. Uneori aspect de anemie hemolitică corpusculară dobîndită. Fe seric este normal sau crescut. Se poate adăuga leuco- și plachetopenie.

Atrage atenția: - în singele periferic 5-20% sau mai mult elemente tinere din seria granulocitară și eritroblaști;

- în mielogramă: proporție normală de eritroblaști cu un exces de elemente tinere din seria granulocitară: mieloblaști și promielocite. Și aici eritroblaștii sînt sideroblaști "în coroană".

Evoluție.

Este vorba de o stare preleucemică, 50% din bolnavi evoluînd către leucemie acută mieloblastică; 1/3 din bolnavi supraviețuiesc peste 2 ani și unii pînă la 8 ani, infecția fiind cauza sfîrșitului la ultimile două grupe datorită calității funcționale defectuoase a granulocitelor care-și pierd puterea

bactericidă. Alte ori evoluția se face către o leucemie cronică, fie granulocitară, fie mielomonocitară.

Tratament.

Pînă la ora actuală unicul tratament este reprezentat de transfuzii, în scopul corectării anemiei. Aplicarea unui tratament de leucemie acută mieloblastică este periculos, deoarece aplazia indusă terapeutic este de obicei ireversibilă. Se vor trata energic complicațiile infecțioase.

B. ANEMII DE ORIGINE PERIFERICA

Precum s-a mai menționat, anemiile de origine periferică cuprind două mari grupe: anemii prin hemoragie acută și anemii prin hiperhemoliză. Aceste anemii sînt regenerative, adică se caracterizează printr-o hiperreticulocitoză, deoarece măduva osoasă fiind normală reacționează printr-o hiperplazie eritroblastică, cu rol de a compensa pierderile eritrocitare prin sîngerări masive sau prin hiperdistrugere (hemoliză).

I. Anemiile hemoragice acute.

Hemoragiile abundente, externe, intracavitare sau interstițiale, care se produc într-un interval scurt de timp, determină o anemie normocromă regenerativă. Dacă teoretic anemia posthemoragică se caracterizează hematologic prin: reticulocitoză, eritroblastoză meduloosoasă și absența hemolizei, în practică trebuie să fie cunoscute următoarele fapte:

- a) - hiperreticulocitoza compensatorie apare de abia după 3-7 zile, uneori chiar 10-12 zile, dacă bolnavul prezenta deja o anemie feriprivă prin hemoragii cronice necunoscute;
- b) - de abia după 3-5 zile se poate aprecia corect cantitatea de sînge pierdută, deoarece în primele ore numărul de GR și cifrele Hb sau hematocritului sînt infidele, pierderile de globule și plasmă fiind paralele;
- c) - în orele următoare pierderea masei sanghine este compensată prin afluxul lichidului extracelular spre vase, de unde o hemodiluție care va sugera -invers- o anemie mai gravă decît este în realitate.

De aici rezultă că aprecierea intensității unei anemii hemoragice se face în primul rînd după tabloul clinic, care depinde de masivitatea hemoragiei, viteza ei, vîrsta și starea fiziologică a subiectului (Hillman):

- I - în caz de pierdere sub 0,5 l. sînge, bolnavul poate fi a-simptomatic; rar apar sincop vagale;
- II - la o pierdere de 1 l. există tahicardie moderată, de efort, uşoară hipotensiune în ortostatism;
- III - la o pierdere de 1,5 l. se produce colabarea venelor gi-tului, tahicardia este semnificativă la efort, apare hipotensiune ortostatică marcată; în repaos TA şi pulsul pot fi încă normale;
- IV - la o pierdere de 2 l., netă scădere a TA, a presiunii ve-noase centrale şi a minut-volumului inimii în repaos; pulsul este mic şi rapid, pielea rece şi umedă, sete, nevoie de aer, agitaţie motorie, lipotimie;
- V - la o pierdere peste 2,5 l., şoc sever cu pierderea conş-tienţei, eventual exitus.

În concluzie: hipotensiunea progresivă, accelerarea şi de-primarea pulsului, de asemenea progresivă, asociate cu sete, transpiraţii, senzaţie de slăbiciune, tendinţă la lipotimie în ortostatism sînt de obicei simptomele majore în prezenţa că-roră trebuie căutată o hemoragie internă şi anume: la femeie în primul rînd ne vom gândi la o sarcină tubară ruptă, iar la bărbat la un ulcer gastro-duodenal sîngerînd.

Hematologic, în primele ore se constată: o scădere rela-tivă a GR şi Hb, dar mai importantă a hematocritului; un număr normal sau crescut de GA (leucocitoza posthemoragică); hiper-plachetoză.

Tratamentul este etiologic şi substitutiv de urgenţă: transfuzii repetate, care în acelaşi timp au şi rol hemostatic. Este necesar ca transfuziile să fie masive la primele semne de tulburări ale vederii şi ale SNC, deoarece se poate ajunge pî-nă la orbire şi encefalomalacie, mai ales în putamen şi palli-dum. De ştiut că persistenţa unei tahicardii este semnul cel mai sigur de continuarea unei hemoragii. Transfuziile pot fi sistate cînd pulsul tinde să se normalizeze.

Coexistenţa semnelor de colaps vascular face necesară, pentru umplerea vaselor, administrarea concomitent cu transfu-ziile de expanzori plasmatici (Macrodex, Rheomacrodex, Haemacel, Neo-Plasmagel).

Deseori, după 2-3 zile, poate apare o hiperazotemie post-hemoragică (pînă la 1 g‰); se datoreşte unei sîngerări minore

renale consecutivă gocului vascular; nu necesită tratament. De știut de asemeni că bilirubina neconjugată poate fi moderat crescută (10-15 mg/l.).

II. Anemiile hemolitice (AH).

Anemiile prin hiperhemoliză se datoresc unor factori mulți care duc la moartea prematură a GR, fie că acești factori sînt intrinseci eritrocitelor (deficite structurale), fie că distrugerea GR se datorește unei agresiuni extrinseci asupra hematiilor.

Sindromul de anemie hemolitică comportă 2 ordine de semne: 1) semne de hiperdistrugere globulară și 2) semne de regenerare compensatorie.

a) Semne de hiperdistrugere globulară:

- anemie: paloare + icter conjunctival discret ("bolnavii sînt mai mult anemici decît icterici");
- bilirubina liberă (indirectă, neconjugată) este crescută, dar nu apare decît dacă hemoliza este de 3 ori superioară normalului;
- scăderea haptoglobinei plasmatice, semn excelent de hemoliză, distrugerea sa datorîndu-se eliberării crescute de Hb în plasmă pe care o elimină consumîndu-se;
- uneori Fe seric este crescut.

b) Semne de regenerare compensatorie (hiperactivitate eritropoietică): - hiperplazie eritroblastică meduloasă (eritroblasti "în cuiburi");

- creșterea reticulocitelor (este vorba de o anemie prin excelență regenerativă, adesea reticulocitele sînt peste 500.000 pe mmc).

Diagnosticul pozitiv este relativ simplu, pe baza asocierii între o anemie franc regenerativă cu reticulocitoză foarte ridicată, normocromă, normocitară sau macrocitară și creșterea semnificativă a bilirubinei neconjugate.

Diagnosticul diferențial se face cu:

1. Icterele obstructive (vezi capitolul), care comportă creșterea bilirubinei conjugate și un sindrom de coleemie totală (bilirubină, săruri biliare, colesterol).

2. Icterul de origine hepato-celulară (hepatită virală în primul rînd). Predomină bilirubinemia conjugată și teste de ci-

toliză (TGP, TGO, OCT) intens pozitive.

3. Cresterea bilirubinei indirecte de origine hepatică (mai ales sindromul Gilbert): nu comportă anemie nici reticulocitoză, iar haptoglobina este normală.

4. Hemolizele intramedulare: asocierea între anemie și creșterea bilirubinei indirecte, dar cu reticulocitoză normală sau scăzută (pentru că hemoliza are loc în măduva osoasă și nu la periferie). Este vorba de o hemoliză intramedulară a eritroblastilor, așa cum se întâmplă în anemia Biermer, anemia sideroblastică.

Clasificarea anemiilor hemolitice.

Așa cum rezultă din tabel (p. 275) există două mari grupe de anemii hemolitice:

- de origine extracorpusculară, în care factorul distructiv, hemolitic se află în ser (agresiuni imunologice, toxice, infecțioase, parazitare etc); toate aceste anemii hemolitice sunt dobândite;

- de origine intracorpusculară în care factorul care duce la hemoliză se găsește în structura deficitară, aproape întotdeauna genetică, a hematiei (exceptând hemoglobinuria paroxistică nocturnă).

1. Anemii hemolitice extracorpulare.

Sînt anemii hemolitice dobândite și în cadrul lor se disting două grupe: imunologice și neimunologice.

a) AH imunologice.

Sînt cele mai frecvente AH dobândite. Diagnosticul se pune pe un semn esențial: pozitivitatea testului Coombs direct. Există 3 tipuri de AH imunologice:

I - AH izoimune (izoanticorpi): se întîlnesc în accidente transfuzionale sau anti Rh (boala hemolitică a noului născut prin transmitere de anticorpi materni);

II - AH imunoalergice: globulul roșu este victima unei reacții între un anticorp și un medicament complex fixat pe eritrocit ("innocent bystander"). Alergenul principal în acest caz este penicilina, dar și alte medicamente pot interveni: cefalotonina, rifampicina, HIN, amidopirina, fenacetina, chinina, chinidina, PAS, sulfamide, insulina, tolbutamida, citostatice etc.;

III - AH autoimune: sînt cele mai frecvente. Diagnosticul se bazează pe pozitivitatea testului Coombs direct și evidențierea

pe hematii sau în ser a unui anticorp dirijat împotriva unui antigen normal al GR prezent la bolnav. AH autoimune pot fi idiopatice și izolate, de cele mai multe ori, sau secundare ori asociate.

AH autoimune secundare se întâlnesc în cadrul unor infecții virale (pneumopatii cu micoplasmă, mononucleoza infecțioasă, hepatită), intoxicații medicamentoase (alfa-metil-dopa, L-dopa), tumori de ovar.

Afecțiunile asociate cu AH autoimune sînt: unele hemopatii maligne (LLC, limfoame maligne, boala Waldenström), boli autoimune (colagenoze), apoi ciroze hepatice, deficite imunitare primitive etc.

AH idiopatice sau asociate cu o boală autoimună sau hemopatie malignă pot fi de două tipuri, în funcție de anticorpii decelați: cu aglutinine la rece (Ig M) și cu anticorpi IgG.

Clinic, AH imunologice se manifestă prin hemoliză intravasculară cu debut brutal și deseori rapid.

Diagnosticul se pune pe: eventuala anamneză alergică sau contextul patologic (LED, limfoame maligne, viroză etc), testul Coombs direct pozitiv, tabloul biologic de AH.

Tratamentul AH autoimune.

1. Boala cronică a aglutinelor reci: evitarea expunerii la rece, eventual cloraminofen.

2. În rest, AH imunologice comportă:

- corticoterapie în doze mari, 1-2 mg/kg/24 ore, menținute pînă la normalizarea numărului de GR;
- transfuzii cu hematii spălate cînd hematocritul scade sub 10% și GR sub 1,5 mil./mmc;
- splenectomie de urgență în caz de eșec al corticoterapiei;
- tratamentul etiologic sau al malădiei asociate (ablația unui chist de ovar, înlăturarea unei medicații alergizante, etc).

b) Anemii hemolitice neimunologice

Realizează cel mai grav tablou al hemolizei acute.

Forme etiologice:

- 1) - Hemoliza bacteriană, determinată în special de septicemia cu Clostridium perfringens, de obicei după manevre abortive. Hemoliza este gravă, însoțită de febră, colaps, cianoză. Diagnosticul se bazează pe hemoculturile pozitive și circumstanțele de apa-

ritie. Mai rar, o hemoliză acută poate surveni în cursul septicemiei cu stafilococ, streptococ, pneumococ.

Tratament: tratamentul intensiv al infecției, tratamentul anuriei, gicului și al eventualului sindrom de CIVD.

2) - Hemoliza parazitară: paludism endemic; febra bilioasă hemoglobinurică, provocată de administrarea de chinină ca tratament antipaludic.

3) - Hemoliza toxică determinată de produsi chimici, care acționează fie prin liza membranei eritrocitare, fie producând tulburări metabolice. Pot interveni: medicamente (fenilhidrazina, fenacetina, sulfamide, sulfone), produse toxice (anhidrida arsenioasă, dar mai ales hidrogenul sulfurat), arsuri, degerături, ciuperci veninoase, veninuri de șarpe. În aceste anemii hemolitice se va căuta prezența corpurilor Heinz și a schizocitelor (hematii fragmentate).

4) - Hemolize însoțite de purpură trombocitopenică: sindromul Moskowitz (purpură trombocitopenică trombohemolitică sau microangiopatia trombotică trombocitopenică), întâlnit rar la adulți, grav, caracterizat prin hemoliză acută, sindrom neurologic cu crize comitiale și tulburări psihice, insuficiență renală cu anurie, purpură trombocitopenică, tromboze extinse ale microcirculației, evocând un sindrom de CIVD. Tratament: splenectomia în primă urgență, corticoterapie masivă, la care se pot adăuga heparina și dextran 70, care ar da unele rezultate, mai ales când sînt asociate; ciroza hepatică (de obicei cu splenomegalie), asociată cu etilism sau pancreatită (sindromul Zieve); hemoliza mecanică produsă consecutiv fragmentării eritrocitelor, datorită lovirii de unele obstacole situate la nivelul cordului și vaselor (circulație extracorporeală, proteze intracardiace, transplanturi renale etc.); prezența schizocitelor pe frotiul sanghin este criteriul diagnostic capital; în cursul unor neoplasme se poate observa o hemoliză intravasculară cu reticulocitoză crescută și trombocitopenie, în primul rînd în cursul cancerelor mucipare, mai ales cînd acestea se asociază cu metastaze osoase. Asemenea cazuri evoluează frecvent către CIVD.

Aceste hemolize intra-sau extravasculare însoțite de trombocitopenie au drept caracter comun deformări și fragmentări foarte marcate ale hematiilor, așa numitele schizocite ("hema-

tii în coif").

5) - Hemolize cu anemii de gravitate variabilă sînt frecvente în majoritatea afecțiunilor severe și/sau prelungite: ciroză hepatică, splenopatii cu hipersplenism, afecțiuni inflamatorii (RAA, poliartrită reumatoidă), boli de colagen, carcinome (în absența metastazelor).

Tratamentul hemolizelor neimunologice (exceptînd sindromul Moskowitz) este cauzal și substitutiv (transfuzii).

Ap 320. Hemoplochinuria di uxor.
2. Anemii hemolitice corpusculare.

Toate aceste anemii sînt constituționale, exceptînd hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

Deficiența structurală a hematiei, care o face ușor destructibilă, poate aparține:

- membranei JR: sferocitoza ereditară;
- enzimelor GR: enzimopatii;
- anomaliilor moleculei de Hb: hemoglobinopatii

a) AH prin anomalii ale membranei eritrocitare: boala Minkowski-Chauffard sau sferocitoza ereditară.

Se datorește foarte probabil unei anomalii în pompa de Na cu hiperhidratare consecutivă a hematiilor, astfel că acestea devin microsferocitare, condiție care le face fragile, ușor agresabile.

Diagnosticul se bazează pe:

- anemie cu context familial (cazuri similare în AHC);
- hematiile au aspect microsferocitar (pe frotiu);
- rezistența osmotică a GR este scăzută;
- autohemoliză a GR "in vitro" (în 48 de ore), corijabilă prin glucoză;
- splenomegalie.

Evoluția este cronică: anemie de grade variabile pe fondul căreia survin crize acute aneritroblastice (prin siderarea seriei eritroblastice).

Tratament: nici o medicație nu este eficientă; transfuzii compensatorii în perioadele acute; unic tratament: splenectomia (efect constant, deoarece în splină are loc sechestrarea exclusivă a GR).

b) AH prin anomalie a enzimelor:

- anemii hemolitice prin deficitul unei enzime a căii prin-

cipale a glicolizei, în care hemoliza este cronică;

- anemii hemolitice prin deficitul unei enzime a guntului pentozelor sau a unei enzime a glutatationului, în care hemoliza este de oociei declanșată prin agresiuni exterioare, în mod esențial oxidante.

În afară de deficitul în glucoză-6-fosfat-dehidrogenază (G6PD) și în piruvatkinază, este vorba de anomalii foarte rare. În toate cazurile diagnosticul se pune prin dozări enzimatiche.

Deficitul în G6PD.

Hemoliza este declanșată de diverse circumstanțe (în primul rând de substanțe oxidante): antimalarice (chinină, mepacrin etc), sulfamide și sulfone, agenți bacteriostatici (furazolidonă, nitrofurantoin, cloramfenicol, PAS), analgezice (fenacetină, anti-pirină, piramidon), chinidină; bob; febră tifoidă, hepatită virală.

Hemoliza este acută, intravasculară, dar spontan reversibilă, chiar dacă persistă cauza.

Tratamentul trebuie să fie în primul rând preventiv: evitarea cauzelor declanșante, enunțate anterior; transfuzii în caz de deglobulizare gravă.

c) AH prin anomalii ale hemoglobinei (hemoglobinopatii)

Constituiesc grupul cel mai răspândit pe glob. Există două tipuri de hemoglobinopatii în funcție de leziunea moleculară: talasemii și anomalii structurale.

A - Talasemiile se datoresc unui deficit de sinteză a unuiu din lanțurile globinei, hemoliza datorându-se precipitării în eritrocit a lanțului de globină omolog, în exces.

B - Hemoglobinopatiile structurale se datoresc cel mai frecvent unei mutații care determină înlocuirea unui acid aminat prin alt acid aminat.

A T a l a s e m i i l e

Se clasifică în alfa și betatalasemii, în funcție de lanțul globinic afectat (Hb adultului are molecula de globină constituită din 2 lanțuri alfa și 2 lanțuri beta).

La adult predomină Hb A. Există de asemenea un procent sub 3,3% de Hb A₂. La făt fracțiunea dominantă este Hb fetală (Hb F), care la adult ocupă un procent de mai puțin de 1%.

Diagnosticul talasemiilor: în afară de aspectul electro-

foretic, talasemiile comportă unele stigmatе hematologice comune: microcitoză, anizocitoză, anizocromie, hipocromie, celule în "tintă", granulații bazofile; se adaugă semnele generale ale unei anemii hemolitice și caracterul familial.

Alfa-talasemiile.

Se întâlnesc în Extremul Orient, la populația din Africa precum și în bazinul mediteranean. De asemenea în Anglia, un individ din 400 ar fi purtătorul unei alfa-talasemii.

Forma cea mai gravă în acest grup este anasarca fetală, care este letală și în care se constată dispariția tuturor genelor alfa, electroforeza nerelevând nici Hb F nici Hb A.

Există apoi o hemoglobinoză H, o alfa-talasemie minoră și o alfa-talasemie tăcută, toate trei compatibile cu viața, ultima complet asimptomatică.

Beta-talasemiile

1- Beta-talasemia minoră, starea heterozigotă, este de obicei asimptomatică și se caracterizează prin prezența la electroforeză a unei Hb A₂ (peste 3,3%), mai rar a Hb F (între 5-15%); uneori ambele Hb sînt moderat crescute. În unele cazuri poate apărea o anemie hemolitică discretă și o splenomegalie. Se poate adăuga o macro-megaloblastoză prin deficit în acid folic hiperconsumat de către eritropoieza excedentară provocată de hemoliza cronică.

Diagnosticul se bazează pe 2 elemente fundamentale, asociate: caracterul familial al anomaliei Hb și electroforeza Hb.

Trebuie de știut că un deficit de Fe poate să scadă concentrația în Hb A₂ și astfel să mascheze talasemia; Hb A₂ sau Hb F crescute nu înseamnă automat talasemie: Hb A₂ poate fi crescută în unele megaloblastoze severe, iar Hb F poate crește în leucemia mielomonocitară a copilului și anemia Blackfan-Diamond.

Tratament. Tara fiind perfect suportată, beta-talasemia minoră necesită tratamente de scurtă durată cu acid folic (5-10 mg), în caz de carență folică (macro-megaloblastoză supraadăugată).

2- Maladia lui Cooley sau talasemia major constituie starea homozigotă a beta-talasemiei, ambii părinți ai bolnavului fiind purtători ai terei (heterozigoți).

Se datorește persistenței Hb F la adult, reprezentînd

10-100% din Hb totală.

Boala este gravă, bolnavii sfârșind de obicei la vârsta pubertății.

Diagnosticul se pune pe: prezența în familie a tarei (ambii părinți au talasemie minor); electroforeza Hb arată prezența Hb F în proporție de 10-100%; anemie hemolitică cu numeroase hematii "în țintă"; creșterea rezistenței globulare; splenomegalie; radiologic: calotă craniană "în perie", trădând hiperactivitatea eritropoietică, cu osteoporoză și hiperplazie și hipertrofie a diploei.

Tratamentul se reduce exclusiv la transfuzii.

3- Beta-talasemia intermediară reprezintă o formă a stării homozigote mai puțin gravă decât anemia Cooley. Uneori se instalează un hipersplenism necesitând splenectomie, care este eficientă, contrar bolii Cooley.

4- Există însă și persistențe ereditare de Hb F (deci beta-talasemii) atât hetero- cât și homozigote, total asimptomatice deși Hb F poate fi în proporție de 100%. În cadrul acestor forme s-a descris un tip negru, un tip elvețian, un tip englez etc.

H e m o g l o b i n o p a t i i s t r u c t u r a l e .

Au fost descrise foarte variate tipuri, între care peste aproximativ 250 tipuri de așa numite hemoglobine instabile, reprezentând însă cazuri izolate și a căror diagnostic se bazează pe studiul stabilității Hb în laboratoare specializate.

Prognosticul este defavorabil, putând surveni crize hemolitice letale. Tratamentul comportă splenectomie.

Drepanocitoza este cea mai importantă dintre mutațiile structurale ale Hb. Rezultă din mutația pe al 6-lea acid aminat al lanțului beta (Hb S).

Acest tip patologic de Hb, când eliberează O_2 în țesuturi, tinde să adere la celelalte molecule de Hb S din eritrocit, astfel că hematia se deformează, devenind falciformă; în același timp, aceste GR cu vîscozitate crescută pot bloca vasele mici. Aceste fenomene explică de ce drepanocitoza este o maladie concomitentă și hemolitică și trombozantă.

Există două forme, după cum o singură genă este activă (forma heterozigotă) sau 2 gene (forma homozigotă).

Diagnosticul drepanocitozei se face prin electroforeza Hb.

Forma heterozigotă este asimptomatică și perfect tolerată.

Forma homozigotă comportă: părinți heterozigoți; electroforeza Hb arată absența aproape completă a Hb A, care este înlocuită cu Hb S; în mod constant o anemie hemolitică francă (Hb între 6-8 g%), de obicei bine tolerată; hematii "în secera" (drepanocite); microtromboze în crize (după infecții, expuneri la frig, alcool); crizele sînt inconstante; splenomegalie (poate dispărea la adult prin microinfarcte repetate cu fibroză consecutivă); manifestări viscerale: cardiace (cardiomegalie, modificări ecg), hepatomegalie, atingeri renale (hematurie), oculare, osoase.

Prognosticul este foarte variabil, ca și evoluția: de la forme paucisimptomatice la forme severe cu exitus prin infecții sau hemoragii cerebrale.

Tratament. Transfuzii la copil. La adult, în general nu sînt necesare. Infecțiile sînt rare la adult. Crizele de tromboză, care sînt deosebit de dureroase, sînt spontan reversibile, astfel că tratamentul se reduce la sedative ușoare și antalgice.

În afară de drepanocitoză există și alte hemoglobinopatii structurale: C, D, E, L etc., dar mult mai rare și cu tablou clinic moderat.

Importanța cunoașterii anemiilor hemolitice corpusculare, mai ales a hemoglobinopatiilor, constă în obligativitatea sfetului genetic în vederea căsătoriilor, date fiind marile riscuri pe care le comportă aceste tare ereditare.

Pe de altă parte, hemoglobinopatiile oferă domeniul cel mai promițător al biologiei și al eventualei chirurgii moleculare.

3. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă sau boala Marchiafava-Micheli constituie singura anemie corpusculară dobîndită. Este foarte rară, dar trebuie suspionată ori de cîte ori ne aflăm în fața unei AN cronice. S-ar datora unei fragilizări a membranei eritrocitare (cu sensibilitate crescută la mediul acid) printr-un deficit al GR în acetilcolinesterază.

Diagnostic.

Clinic: crize de hemoliză acută, apărute nocturn cu prezen-

ta de urini negre.

Biologic: semne de AH acută cu hemosiderinurie și hemoglobinemie; testul Ham pozitiv (hiperhemoliză a GR în mediu acid).

Deoarece se poate însoți de leuco- și plachetopenie, boala poate fi luată mult timp drept pancitopenie idiopatică.

Tratament.

Transfuzii prudente cu hematii spălate când Hb scade sub 6-7 g%; prednison, 15-30 mg/zi cu efect rapid; dextran-70 (sol. 6% = Macrodex) sau dextran-40 (sol. 10% = Rheomacrodex), 500-1000 ml poate opri temporar hemoliza; androgeni, în caz de hipoplazie medulară.

C. ANEMII MIXTE

În numeroase împrejurări anemiile nu au o etiopatogenie unică, mai ales în anemiile de lungă durată. De pildă, așa cum s-a arătat, în anemia Biermer se adaugă un grad de hemoliză, iar în anemiile hemolitice cu evoluție îndelungată, prin hiperconsum, se poate adăuga un coeficient de anemie macromegaloblastică foliprivă.

Există însă afecțiuni în care anemia are de la început o cauzalitate complexă, exemplificative în acest sens fiind anemia din saturnismul cronic și din insuficiența renală cronică.

I. Anemia din saturnismul cronic.

Intoxicația cronică cu Pb (profesională sau accidentală) poate duce la anemie prin: tulburări ale sintezei hemului, datorită blocării unor enzime, de unde rezultă o anemie sideroblastică; hemoliză cronică datorită unui factor extracorpuscular, care poate fi Pb circulant.

Diagnosticul se bazează pe noțiunea expunerii la toxic, semnele clinice de saturnism cronic (paloare de nuanță cenușie, crize dureroase abdominale, polinevrită, HTA, paralizii, li-zereu gingival, encefalopatie), anemie, fie hipocromă sau normocromă hipersideremică aregenerativă cu măduvă osoasă bogată în eritroblști și cu sideroblasti crescuți, fie anemie hemolitică cronică extracorpusculară; Fe seric este crescut, iar în hematii apar granulații bazofile (corpi Heinz = produse de denaturare a Hb); în urină sînt crescute: Pb, coproporfirina III, acidul delta-amino-levulinic.

Diagnosticul de certitudine se bazează pe plumbemia cres-

cută spontan sau creșterea plumburiei după administrarea unui chelator (EDTA).

Tratament: suprimarea toxicului și administrare de EDTA.

II. Anemia insuficienței renale cronice (IRC).

Este prototipul anemiilor mixte. În geneza ei intră următoarele cauze și mecanisme:

- sîngerări cronice, uneori prin hematurie, dar de cele mai multe ori prin hemoragii digestive sau ginecologice, datorite unui deficit calitativ al plachetelor cu anomalii ale adezi-vității, agregabilității și eliberării factorului 3 plachetar;

- hemoliză cronică mixtă: extracorpusculară (agresarea GR de către un factor plasmatic neidentificat) și corpusculară prin fragilizarea hematiilor morfologică (schizocite) și en-zimatică; intervine și un grad de hipersplenism;

- insuficiență medulară: rinichiul secretă o enzimă "Renal Erythropoietic Factor" (REF) care transformă un factor circu-lant, probabil de origine hepatică, în eritropoietină (Ep) ac-tivă; precum se știe, Ep reglează eritropoeza meduloosoasă; în insuficiența renală există o scădere a REF și consecutiv și a Ep, de unde răspunsul insuficient al măduvei osoase la a-nemie;

- factori carențiali și nutriționali intervin de asemenea, între altele o carență de aport în acid folic;

- intervine și un grad de distrugere a GR prin acidoză, hipoxemie, uremie.

Nu există un paralelism absolut între gradul insuficien-ței renale și gradul anemiei, în afară de nefrita interstiția-lă și glomerulonefrita difuză cronică.

Tratament.

a) Se vor evita medicații potențial hemolizante (avînd în vedere anomalia căii pentozice): sulfamide, PAS, antipaludice etc.

b) Se va stimula eritropoeza prin administrare de acid fo-lic, 5-10 mg/zi.

c) Androgenoterapia în doze mari și de lungă durată poate fi încercată (cu precauțiile de rigoare, în primul rînd hepa-tice).

d) Transfuziile vor fi evitate la maximum și se va adminis-tra numai masă eritrocitară în caz de proastă toleranță a unei

anemii importante. Riscurile transfuziilor: hepatită virală, suprafîncărcare cu feritină, imposibilitatea unei grefe ulterioare eventuale.

e) Hemodializa cronică este cel mai bun tratament al IRC: crește durata de viață și producția GR. Dar hemodializa ea însăși poate determina: carență în Fe, în folați și un grad de hemoliză.

f) Splenectomia poate fi o ultimă resursă la bolnavii care nu se ameliorează după hemodializă.

g) Se va corecta hiperfosforemia și hiperparatiroidia (care pot da osteodistrofii cu desființarea parțială a măduvei hematopoietice) prin administrare de gel de aluminiu (Alucol).

III. Alte anemii mixte.

1. Cirozele alcoolice comportă o carență în Fe, prin pierderi digestive, o carență în folați (denutriție + tulburări de utilizare), iar uneori se poate adăoga și o hiperhemoliză.

2. Malabsorbțiile digestive: carență de folați și de Fe, cu tulburări în sinteza de ADN și în formarea Hb, de unde rezultă o anemie hipocromă, dar macrocitară.

3. Anemiile neoplazice se întîlnesc mai ales în carcinomale digestive: anemie inflamatorie + anemie hemolitică + carență de folați + carență de Fe prin microhemoragii.

FALSELE ANEMII

Este foarte important de știut că valorile scăzute ale GR, Hb și hematocritului nu reflectă automat o anemie, ci pot fi consecința unei creșteri a volumului plasmatic. Este vorba deci de false anemii, prin hemodiluție, care se pot întîlni:

- în a doua jumătate a sarcinii;
- în caz de hiperhidratări intravenoase excesive;
- în splenomegalii voluminoase, mai ales de origine vasculară (hipertensiune portală);
- în boala Waldenström, mai rar în mielomul multiplu, comportînd o creștere a vîscozității sanghine;
- în ciroza alcoolică.

SINDROAMELE

MIELOPROLIFERATIVE

Definiție.

Conceptul de sindroame mieloproliferative (SMP) a fost creat de Dameshek (1958), care grupează sub acest nume afecțiunile proliferative neoplazice cronice ale celor trei serii hematopoietice medulare și a tramei de reticulină de la același nivel medular.

Rezultă patru sindroame mieloproliferative:

- A - poliglobulia esențială (boala Vaquez);
- B - leucemia granulocitară cronică;
- C - trombocitemia esențială (mieloza megacariocitară);
- D - osteomielifibroza (OMF): proliferarea tramei de reticulină (mielifibroza) și apoi osificarea acestei trame și deci a măduvei osoase.

Caracteristici:

a) SMP nu sînt exclusive pe o serie, ci preferențiale, în sensul că toate seriile sînt hiperplaziate în fiecare din cele 4 SMP, dar proliferarea predomină cu mult pe una din ele; astfel de ex. în leucemia granulocitară cronică, în afară de creșterea GA există și un grad de hiperplachetoză (500-600.000 plachete/mm³), uneori și poliglobulie; în boala Vaquez, alături de creșterea GR există și o leucocitoză de 20-30.000/mm³, precum și o plachetoză de 500-600.000/mm³.

b) În procesul proliferării sînt antrenate nu numai măduva hematopoietică, ci și splina și ficatul, unde are loc o redeșteptare a focarelor hematopoietice embrionare; rezultă o metaplazie mieloidă a celor două organe și astfel o splenomegalie importantă și constantă și de cele mai multe ori și o hepatomegalie. Ambele organe participă la hematopoieză, iar în OMF ele înlocuiesc hematopoiezamedulară, desființată de procesul de fibroză și osificare.

c) Dintre cele 4 SMP numai leucemia granulocitară cronică posedă un marker specific: cromozomul Philadelphia.

d) Hiperuricemia este o complicație aproape constantă (prin hiperatabolism purinic consecutiv hiperproducției mieloide). O criză de gută poate fi debutul revelator al unui SMP. În ace-

lag timp, mai ales sub distrugerea terapeutică accelerată, pot apare concrețiuni urinare cu colică renală. Din acest motiv tratamentul SMP va fi completat încă de la început cu allopurinol (Milurit, 3cp a 100 mg/zi) și diureză alcalină abundentă. Allopurinolul va fi administrat uneori indefinit.

A. POLIGLOBULIILE

Definiție

Poliglobuliile se definesc prin creșterea masei globulare totale a organismului (și nu în funcție de valorile GR, Hb și Ht, așa cum se proceda incorect în trecut).

Se disting două mari grupe: poliglobulia primitivă (esențială) sau "polycythaemia, vera" și poliglobuliile secundare.

I. Polycythaemia vera (boala Vaquez).

Face parte din sindroamele mieloproliferative, alături de leucemia granulocitară cronică (SMP pe linia granulocitară), trombocitemia esențială (SMP pe seria megacariocitară) și osteomielofibroză. Este deci o boala neoplazică, atingând selectiv seria eritrocitară, dar concomitent există creșteri moderate și ale celorlalte două serii (hiperleucocitoză granulocitară, hiperplachetoză).

Patogenie.

Ar fi vorba de o anomalie a sensibilității celulelor tulpină la eritropoietină. S-a demonstrat că există două clone celulare concomitente: una normală și una patologică.

Diagnostic.

Clinic: splenomegalie, dese ori și hepatomegalie, importante, eritroză (colorație roșie purpurie) a feței, extremităților descoperite și a mucoaselor; semne cerebrale: cefalee, senzație de presiune cerebrală, amețeli, insomnie, pierderea puterii de concentrare, astenie, uneori tulburări psihice; prurit; dese ori HTA.

Hematologic:

- GR crescute în medie între 7-9 milioane/mm³;
- Hb peste 18 g% (inconstant însă);
- GA 10-15.000/mm³, uneori chiar peste 30.000/mm³; în formulă sînt crescute și bazofilele și eozinofilele;

- hiperplachetoză, uneori chiar peste 1 milion/mm³;
- hematocritul mult crescut;
- fosfataza alcalină leucocitară crescută;
- VSH foarte scăzut (1-2 mm/1 h).

În măduva osoasă se constată o hiperplazie a tuturor seriilor cu preponderența eritropoiezei.

Diagnosticul diferențial al bolii Vaquez se face cu: poliglobuliile secundare (vezi mai departe) și cu falsele poliglobulii prin hemoconcentrație, în caz de deshidratare importante.

Evoluție și prognostic.

Boala Vaquez poate evolua către leucemie granulocitară cronică sau acută, către OMF sau panmielofizioză.

Complicații: tromboze, hemoragii (pot reprezenta forme de debut ale bolii), ulcer gastric sau duodenal.

Durata medie de viață: 10-15 ani.

Tratament

Mijloacele terapeutice comportă: sîngerări, citostatice și radioterapie, fie cu izotopi radioactivi (P^{32}), fie cu raze ionizante percutane.

a) La tineri se preferă sîngerările, din cauza riscului leucemogen a fosforului radioactiv (P^{32}); se fac extrageri repetate de 200-400 ml sînge la 2-3 zile interval, pînă cînd hematocritul se normalizează (46% la B și 41% la F), în cazurile cu valori foarte ridicate ale GR și mai ales cînd există pericol de tromboze; se tentează în acest fel stoparea eritropoiezei excesive.

Dar în caz de trombocitoză asociată (peste 800.000 plachete/mm³) se va recurge totuși la P^{32} , i.v. în injecție unică, în doză de 1 mC (milicurie) pentru 10 Kg greutate; sau se va recurge la agenți alchilanți ca Myleranul (Busulfan, Citosulfan), în doză zilnică de 2-4 mg pînă la normalizarea hemogramei, urmată de o schemă de întreținere intermitentă: 4 săptămîni tratament, alternînd cu 4 săptămîni pauză.

b) La bătrîni și/sau la cei cu afecțiuni cardiovasculare, sîngerările comportă un risc important (tromboze, accidente hemodinamice), motiv pentru care se preferă P^{32} , tratament de elecție care induce remisiuni lungi (6 luni pînă la cîțiva ani). Doza eficientă este de 3-5 mC, administrată i.v. (0,5-1 mC/10 Kg). Pînă la normalizarea tabloului clinic și hematologic trece o perioadă

de latență de 2-3 luni. Dacă după 3 luni nu se remarcă nici o modificare, se va repeta o nouă doză de 3 mC. Se pot da și agenți alchilanți: Myleran (schema de tratament anterioară), clorambucil (Leukeran, Chloraminophene), 2-8 mg/zi, ciclofosfamidă (Cytosan), 50-150 mg/zi, melphalan (Alkeran), 2-4 mg/zi, sarcolizină (Sarcolysinum), 10 mg/zi. (Schema de întreținere pentru restul medicamentelor în afară de Myleran este continuă cu 1/2 din doza de inducție). Controalele clinice și hematologice se vor face săptămânal sau la 2-3 săptămâni.

Alte tratamente: anticoagulante numai în caz de indicație vitală; sînt contraindicate în scop profilactic. Allopurinol (Milurit, Zyloric), pentru a preveni și trata eventuala diateză urică produsă de distrugerile globulare terapeutice (300 mg/zi per os).

II. Poliglobuliile secundare sau simptomatice.

Se disting de polycythaemia vera prin:

- I - absența hiperleucocitozei și trombocitozei, deoarece în poliglobuliile secundare nu sînt afectate toate cele trei serii sanghine;
- II - absența splenomegaliei;
- III - eritroza apare numai pe tegumente nu și pe mucoase.

Etiologie.

1. Poliglobulii prin hipoxemie. Scăderea concentrației arteriale a O_2 provoacă o stimulare compensatorie a eritropoiezei în caz de: locuire la altitudini mari (mai ales în Peru și Tibet), afecțiuni bronhopulmonare cronice (BPOC), cardiopatii congenitale cu gînt dreapta-stînga; există și unele cazuri rare de subiecți la care Hb are o afinitate anormală pentru O_2 .

2. Hipersecreția patologică de eritropoietină în caz de hipernefroză (carcinom renal cu celule clare) sau tumoră a creierului mic (hemangioblastom solid) sau mai rar, în hepatome. Ablazia tumorii respective este urmată de regresia poliglobuliei.

3. Hemoglobinopatii congenitale în care molecula de Hb, datorită unei mutații, capătă o afinitate crescută pentru O_2 .

4. Poliglobulia gastrogenă din ulcerul duodenal, prin hipersecreție de factor intrinsec, datorită hiperactivității glandelor regiunii fundice.

5. Hipospelenismul prin distrugerea splinei de către un pro-

ces patologic (de ex.tbc) precum și asplenia (ablația splinei) poate fi urmată de poliglobulie. In acest caz însă sînt crescute și GA (hiperleucocitoză) și plachetele (pot depăși 1 mil./mmc). Pe frotiul sanghin se evidențiază hematii nucleate.

Tratamentul poliglobuliilor secundare comportă tratamentul bolii de bază. Uneori însă, cînd valorile GR sînt prea mari și mai ales în hiposplenism, cu hiperplachetoză asociată, sînt necesare mijloacele terapeutice ale polycythaemiei vera.

B. LEUCEMIA GRANULOCITARA CRONICA (LGC)

Definiție.

LGC este un sindrom mieloproliferativ rezultat din atingerea de către stimulul leucemic a liniei granulocitare, mai ales a celei neutrofile, cu trecerea în sîngele periferic a celulelor tinere dar de aspect normal, cu toate treptele de maturare, de la mieloblast pînă la granulocitul adult și cu metaplazie mieloidă spleno-hepatică.

Frecvența maximă a bolii între 30-50 de ani.

Diagnostic.

Clinic: LGC este cea mai monotonă dintre leucemii: debut latent, insidios, de ani de zile, cu oboseală progresivă și senzație de greutate în loja splenică; boala se descoperă întîmplător. In perioada de stare: splenomegalie enormă, uneori hepatomegalie; este caracteristică absența adenomegaliilor.

Hematologic: hiperleucocitoză în sîngele periferic, de obicei între 200.000-400.000/mmc, cu mielocitoză; elementele imature ale filiației granulocitare (mieloblaști, promielocite, metamielocite, granulocite adulte) realizează pe frotiu un aspect pestriț; de remarcat în formula leucocitară un procent crescut de granulocite bazofile (5-20%); de obicei, cel puțin la începutul evoluției, fiind vorba de un SMP, există de asemenea poliglobulie, dar mai ales hiperplachetoză (500.000-600.000/mmc).

Mielograma nu este caracteristică, găsindu-se o hiperplazie a tuturor seriilor.

Alte semne de laborator: scăderea fosfatazei alcaline leucocitare (FAL), deseori pînă la zero; identificarea unui cromozom particular (Philadelphia) constînd din translocarea unui fragment de pe cromozomul 22 pe cromozomul 9; crescerea concentrației serice de vit. B₁₂ la 2000 pg/ml (normal 150-1000 pg/ml).

Diagnostic diferențial.

1. Cu alte splenomegalii (vezi diagnosticul diferențial al splenomegaliilor).

2. Cu OMF unde există: hiperleucocitoză de obicei moderată; hematii în lacrimă (picătură) în jur de $20.000/mm^3$; cu un număr de elemente mieloides tinere în sângele periferic redus; FAL normale sau crescute; absența cromozomului Ph_1 ; radiografiile osoase arată aspect "în miez de pine"; biopsia meduloasă e-
vidențiază fibroză și, eventual, neoosteogeneză.

3. Reacțiile leucemoide din carcinoame sau infecții acute și cronice, mai ales tbc splenică; există factorul etiologic și reacția leucemoidă regresează odată cu tratamentul acestuia; hiperleucocitoza este moderată, iar numărul elementelor mieloides din sângele periferic este redus; FAL normală; absența bazofililor și a anomaliilor cromozomiale.

Evoluție, complicații.

Durata de viață 3-4 ani cu toate tratamentele "moderne". Uneori bolnavii pot supraviețui 5-10 ani. Sfirșitul se produce prin acutizarea LGC.

Tratament.

Nu se instituie tratamentul imediat, deoarece se pot produce regresii uneori complete ale hiperleucocitozei în cadrul unei evoluții spontane ciclice; oricum, în caz de semne clinice discrete sau nule și leucocitoză sub $30.000/mm^3$, beneficiul unui tratament imediat este discutabil.

1. Pentru reducerea masei granulocitare totale, tratamentul de elecție este chimioterapia cu busulfan (Myleran, Citosulfan), cp. a 2 mg. Tratament de atac: $0,06-0,08$ (până la maximum $0,1$) mg/Kg (sau $3-4 mg/m^2$), zilnic până se ajunge la $25-30.000 GA$. Apoi doza se înjumătățește până când GA scad la $15.000/mm^3$ (sub control hematologic de două ori/săptămână). Deoarece efectele busulfanului continuă aproximativ 30 de zile după întreruperea tratamentului, este prudent să se oprească administrarea medicamentului la $15.000 GA/mm^3$. Cura va fi reluată când leucocitele cresc din nou la $30-50.000/mm^3$, fie continuu ($0,02-0,03 mg/kg$), fie intermitent, căutându-se menținerea GA în jur de $10.000/mm^3$.

Dacă splenomegalia nu a cedat la prima cură, se continuă după o pauză de 1-3 săptămâni cu busulfan $2-4 mg/zi$, 1-3 zile pe săptămână, timp de 2-3 săptămâni sub supraveghere hematolo-

gică.

Trebuie de știut că în primele 2 săptămâni G.A. cresc sub busulfan, pentru ca apoi să scadă foarte rapid, exponențial, fapt care necesită supraveghere strictă a leucogramei și plachetelor.

Alte chimioterapice: hidroxiureea 1500-2500 mg/24 ore în doză de atac, se întrerupe la 10.000 GA și apoi tratament continuu cu 250-500 mg/24 ore; dibromomanitolul 5-6 mg/kg/zi în tratament discontinuu. Pentru riscul precipitării uratice (pericol de formare de calculi renali) după tratament cu chimioterapice se vor administra băuturi alcalinizante și allopurinol (Milurit) 3 x 100 mg/zi.

2. Iradieră splinei în caz de splenomegalie rezistentă și rezistentă la chimioterapice sau splină monstruoasă și dură-roasă.

Splenectomia este rar indicată (pericol de trombocitemii cu tromboze și hemoragii) în caz de: transformare blastică, plachetopenie cu sechestrație splenică importantă, în unele forme "rezistente" la tratament.

3. Tratamentul acutizării. LGC sfârșind deseori prin acutizări (transformare blastică), se aplică un protocol de tratament ca în leucemia acută mieloblastică. La fel în formele subacute.

4. În caz de complicații tromboembolice: hidroxiuree 2500-3000 mg/24 ore.

C. TROMBOCITEMIA ESENTIALA

Foarte rară. Diagnosticul se bazează pe: splenomegalie importantă (+ hepatomegalie); hemoragii și tromboze repetate; hiperplachetoză (peste 1.000.000/mm³); hiperplazie megacariocitară în m.o.; deseori hiperleucocitoză:

Tratament:

- a) Fosfor radioactiv 0,5-1 mCi/10 kg greutate;
- b) Alkeran (Melfalan) 4-8 mg/zi, 10 zile, apoi 2-4 mg/zi, 2-4 săptămâni; întreținere: 2-6 mg/săptămână, dacă este necesar.
- c) Hidroxiuree 1,5-2,5 g/24 ore (acțiune rapidă, în câteva zile); după normalizarea numărului de plachete, doză de

întreținere 1-2 g/săptămână.

D. OSTEOMIELOFIBROZA (OMF)

(splenomegalia mieloidă)

Cel de-al patrulea sindrom mieloproliferativ este osteomielofibroza numită și splenomegalie mieloidă (nume incomplet, ca și celelalte aproape 60 de denumiri ale bolii). Aici proliferarea medulară neoplazică, ireversibilă, privește trei sectoare: a) trama fibrelor de reticulină; b) fibroblastii; c) celulele hematopoietice. Dar repartiția pe organele hematoformatoare a celor trei ordine de proliferări este diferită:

1 - în măduva osoasă, după o proliferare egală, - hematopoietică, reticulinică și fibroblastică, - ultimele două proliferări ușor predomină: apare mielofibroza; fibrele de reticulină se vor impregna cu calciu, ceea ce va duce la formarea de os nou în spațiul medular care se osifică progresiv: se instalează osteomielofibroza; aceasta va invada și desființa astfel spațiul meduloos hematopoietic;

2 - în schimb în splină și în ficat, va predomina proliferarea hematopoietică, mai precis metaplazia mieloidă (metaplazie = proliferarea unui tip de celule în alt țesut decât cel autohton): splina (și ficatul) capătă dimensiuni enorme, găzduind formarea celor trei serii medulare: eritropoieza, granulopoieza și megacariopoieza; frotiul de puncție splenică va arăta exact ca un frotiu de măduvă osoasă normală.

Diagnosticul OMF:

1) - prezența unei splenomegalii (deseori și hepatomegalii) de obicei importante, boala descoperindu-se târziu, ca și celelalte SMP;

2) - în singele periferic, de cele mai multe ori: anemie cu hematii "în lacrimă" (sau "în picătură" sau "în rachetă de tenis"); moderată leucocitoză și plachetoză; în formula leucocitară mielemie mixtă: elemente tinere, atât din seria granulocitară (mielocite, metamielocite), cât și din seria eritrocitară (eritroblasti);

3) - puncția sternală (meduloosoasă în general) dificilă

sau imposibilă, din cauza osificării spațiului medular; în cazul când puncția reușește, se extrage o măduvă săracă;

4) - puncția citologică splenică găsește metaplazia mieloidă: prezența celor trei linii hematopoietice cu toate treptele de maturare;

5) - examenul capital: biopsia meduloasă pune în evidență mielofibroza (hiperplazia fibrelor de reticulină și a fibroblastilor) și neosteogeneza meduloasă; măduva hematopoietică înlocuită de procesul fibros și neosos. Radiografiile osoase pot identifica un aspect "în miez de piine" (mai ales în epifiza humerusului, sau în oasele bazinului).

Diagnosticul diferențial

Se face cu LGC și reacțiile leucemoide (vezi LGC). De asemenea cu mielofibrozele secundare unor infecții sau cancer; aici găsim factorul etiologic.

Evoluție și complicații. Media de viață - 5 ani.

Evoluția este însă foarte variabilă. Sînt cazuri când pot dura 10-15 ani. În 20% din cazuri are loc transformarea în LAM.

Tratament.

Avînd în vedere toleranța adesea bună, ne vom abține de la orice tratament, cel puțin la început. Nu se cunoaște nici o medicație capabilă să acționeze asupra mielofibrozei. Tratamentele vor fi deci simptomatice.

1) Anemia se va trata cu androgeni (vezi protocolul de la aplazia medulară), transfuzii (pericol de hemocromatoză), corticoterapie în caz de hemoliză supraadăugată.

11) Transformarea acută: tratament similar LAM.

12) Splenomegalia se va putea extirpa numai în caz de hipersplenism, hemoragii digestive, compresii prin splină enormă, tumorală.

SINDROAME MIELOPROLIFERATIVE

ACUTE

Noțiunea de sindrom mieloproliferativ a fost aplicată inițial la proliferările cronice ale liniilor medulare. Ulterior, a fost extinsă și la proliferările acute.

În tabelul de mai jos sunt arătate corespondențele dintre cele două ordine de proliferări:

| Element proliferant | Sindrom mieloproliferativ cronic | SMP acut |
|----------------------------------|--|--|
| Eritroblast | Poliglobulia Vaquez | Eritremia acută (Di Guglielmo) |
| Granuloblast | Leucemia granulocitară cronică | Leucemia acută mieloblastică |
| Megacarioblast Megacariocit | Trombocitemia esențială (Mieloza megacariocitară) | Megacarioblastoza malignă (f. rară) |
| Fibre de reticulină; fibroblasti | Osteomielifibroza cronică | Osteomielifibroza acută |

P A T O L O G I A G L O B U L E L O R

A L B E

G R A N U L O C I T O P E N I I L E

Leucopeniile prin granulocitopenie, în primul rând neutrofilă, pot fi:

a) de origine centrală, adică prin insuficiență de producere medulară și anume, fie în cadrul unei insuficiențe medulare globale (+ anemie + plachetopenie), fie este vorba de neutropenie centrală pură de origine imunoalergică: agranulocitozele acute imune-alergice (vezi mai departe);

b) de origine periferică, adică prin hiperdistrugere a celulelor circulante, și anume, fie prin autoimunizare izolată, în cadrul LED; fie prin hipersplenism (vezi subiectul); fie prin tulburări de repartiție: PN sînt prezente, dar cea mai mare parte este marginală (pe pereții vaselor) și nu circulantă; neutropenia este minoră, fără consecințe patologice; corticoizii mobilizează PN din poolul marginal, rezultînd astfel hiperleucocitoza neutrofilă din cadrul corticoterapiei.

Diagnosticul unei neutropenii sau agranulocitoze.

Neutropenie înseamnă scăderea cifrei absolute circulante a PN sub 1800/mm^c.

Agranulocitoză înseamnă scăderea cifrei PN sub 300 PN/mm^c (vezi mai departe)

A G R A N U L O C I T O Z A A C U T A I M U N O A L E R G I C A

Definiție. Agranulocitoza acută, definită ca o scădere de origine imunoalergică a PN sub 300/mm^c, comportă de asemenea scăderea pînă la dispariție (ca și a PN) a monocitelor, ambele

celule avînd același element progenitor medular. Atingerea simultană a polinuclearelor și monocitelor explică absența aproape completă a fagocitozei.

Etiologie. Alergenul de departe cel mai frecvent este piramidonul. Mai rar pot interveni: fenilbutazona, fenotiazinele, streptomicina, unele sulfamide; mult mai rar numeroase alte droguri.

Diagnosticul se bazează pe:

- dispariția totală a polinuclearelor din sînge și a liniei granulocitare din măduva osoasă; granulopoieza este blocată la nivel de promielocit; celelalte două serii sînt normale;

- noțiunea consumului medicamentos respectiv (mai ales piramidon); mai rar evidențierea anticorpilor față de alergenul respectiv;

- debut clinic brusc cu febră și infecții multiple, adesea severe: angină ulceronecrotică (și nu purulentă, din cauza absenței neutrofilelor), ulceratii nazale, digestive, infecții pulmonare, urinare, cutanate, flegmoane, septicemii.

Prognostic. Actualmente foarte bun, în funcție de momentul intervenției terapeutice și de gravitatea infecțiilor secundare. Netratată, letalitate în 90% din cazuri.

Tratament. Agranulocitoza acută constituie o urgență medicală. Tratamentul comportă: suprimarea oricărei medicații suspecte, antibioterapie polivalentă, instituită foarte prompt, intravenos în doză maximă tolerată și timp suficient. Reversibilitatea se produce brusc în câteva zile. Transfuziile sînt inutile.

NEUTROPENIA PURĂ LA ADULT

Neutropenia constituie o adevărată "spină iritativă" pentru medic și deseori o obsesie indusă iatrogen, pentru bolnav.

Definită ca o scădere a FN sub 1800/mm³, neutropenia este de cele mai multe ori o falsă alarmă (eroare de laborator, neluarea în seamă a cifrei absolute în loc de simplul procent în formula leucocitară, exagerarea importanței unei neutropenii minore, nesemnificative).

De foarte multe ori neutropenia este consecința tranzitorie a unei afecțiuni virale. Pentru normalizarea numărului de PN trebuie așteptat uneori 4-6 săptămâni.

Dar alteori neutropenia poate constitui un semn prețios care trădează: consumul cronic al unei medicații leucopenizante, expunerea cronică la un toxic sau la iradiții, existența unui LED.

Cum bolnavul nu-și amintește sau nu declară consumul unor medicamente citopenizante sau expunerea de durată la un toxic, este necesară de multe ori o anchetă "cvasidetectivă" pentru a descoperi factorul care victimizează PN.

Etiologia neutropeniilor

a) Neutropenii medicamentoase: în primul rând: cloramfenicolul, piramidonul; apoi: sulfamidele, fenacetina, algocalmin, fenotiazinele (Largactil, Fenegan, Romegan etc.), anti-tiroidiene, Indocid, antipaludeene, fenilhidantoina (Fenitoin, Dy-Hydan), HIN, streptomicină, tetraciclină, cefalosporină, chinidină, ajmalină, procainamidă; betablocantele (Propranolol, Alprenolol); diuretice tiazidice și mercuriale; Allopurinol (Milurit); sărurile de aur etc. În principiu orice medicament poate fi incriminat.

b) Agenti toxici industriali: benzolul, pesticidele (derivații de DDT și altele).

c) Radiații ionizante.

d) Chimioterapia anticancerואă.

e) Alcoolismul cronic (neutropenia poate fi primul semn de toxicitate hematologică).

f) Hipersplenismul se poate traduce mult timp numai printr-o neutropenie izolată; uneori singura manifestare este neutropenia a cărei intensitate poate impune splenectomia, cu rezultate favorabile.

g) Neutropenii infecțioase: salmonelozele, brucelozele, tbc. organelor hematopoietice, hepatita virală, mononucleoza infecțioasă, hepatita cronică activă (neutrofilie autoimună).

h) Neutropenia autoimună din LED: poate fi unul din indicatorii de debut ai bolii. Există și o neutropenie autoimună izolată.

i) Neutropeniile cronice idiopatice ale adultului. Sînt

foarte frecvente și mult mai puțin grave ca ale copilului: neutropenia este moderată, infecțiile mai rare și ușoare, nu angajează prognosticul vital. Uneori poate fi expresia unei neutropenii congenitale (prin blocaj de maturare medulară).

Valorile absolute ale PN sînt excepțional sub 500/ml. De obicei între 1000-1800/ml. Este vorba fie de o insuficiență de diabază (ieșirea granulocitelor din măduva osoasă), fie de o anomalie de repartizare între sectorul vascular circulant și cel marginal, în favoarea acestuia.

Fiind o tulburare benignă, medicul are rolul de a combate anxietatea bolnavului, dedramatizînd eventuala alarmă iatrogenă deja creată. În foarte rare cazuri evoluția se poate face către o aplazie medulară, astfel că sînt necesare controale periodice, la mari intervale însă (3-6-12 luni), nu numai a leucocitelor, dar și a GR și a plachetelor.

Nu se va uita însă că neutropenia idiopatică este un diagnostic de excluzie, eliminîndu-se în prealabil o cauză ignorată (LED, medicație, toxic).

APLAZIA MEDULARA (AM)

Definiție. Numită și panmieloftizie, insuficiență meduloosoasă globală sau anemie aplastică (termenul anglosaxon cel mai utilizat, dar cel mai inadecvat), aplazia medulară constă într-un defect al hematopoiezei, care poate fi primitiv (de origine încă necunoscută) sau secundar la diverși factori. Deficitul de producție normală se reflectă în pancitopenie în sângele periferic, iar central, printr-o măduvă hipocelulară; hipoplazia m.o. trebuie întotdeauna verificată biptic.

Clasificație

1. AM idiopatice sau primitive (aproximativ 20% din cazuri).

2. AM secundare sau simptomatice prin:

a) Agenti chimici și fizici: produse chimice (benzol, pesticide), gaze ionizante, medicamente (s-a spus că nici un medicament nu este scutit de a putea genera aplazie medulară);

b) Infecții: hepatita virală (letalitate ridicată), alte infecții virale, bacteriene, tbc miliară;

c) Infiltrație tumorală a măduvei osoase (carcinomatoză)

sarcomatoasă, hemoblastoze);

d) Hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

Diagnostic. Se bazează pe următoarele criterii:

a) Clinic: semne legate de cele trei citopenii: anemie (paloare, dispnee, astenie etc.), granulocitopenie (infecții cutanate, pulmonare, leziuni ulceronecrotice bucale și faringiene), plachetopenie (sindrom hemoragic de diverse intensități); semn negativ: absența adeno, spleno, hepatomegaliei.

b) Hematologic: 1. anemie normocromă, normocitară, aregenerativă; semn important: reticulocitele absente sau foarte scăzute; leucopenie (1000-3000 GA/mm³) cu granulocitopenie (20-30% uneori 100-200/mm³), sau granulocitoză totală; plachetopenie de obicei sub 50.000/mm³, uneori chiar sub 10.000/mm³.

2. Măduva osoasă: este capitală pentru diagnostic; arată: nu există invadarea m.o. cu celule maligne; m.o. hipoplazică sau chiar aplazică, în primul rând absența sau numărul foarte redus de megacariocite; biopsia meduloasă este indispensabilă, confirmând sărăcia celulară cu dispariția celulelor tulpină.

Diagnosticul diferențial. Absența celulelor maligne și a sclerozei din măduva osoasă elimină leucemiile acute, sau LLC, metastazele carcinomatoase, invadarea sarcomatoasă, mielomul, macroglobulinemia esențială.

Diagnosticul etiologic este absolut necesar în vederea unui tratament adecvat (vezi clasificția). În acest sens va trebui identificată printr-o anamneză foarte minuțioasă prezența în antecedentele imediate sau îndepărtate a unui toxic (mai ales pesticide), a unui medicament, cloramfenicolul în primul rând, apoi fenilbutazona, sărurile de aur, fenotiazinele, sulfamidele, piramidonul, meprobamatul, antitirodine, hidantoina etc., depistarea unei hemoglobinurii paroxistice, existența unei viroze (mai ales primăvara și la începutul toamnei), aplazia medulară acută a tinerilor. Numai după eliminarea oricărei cauze decelabile se va putea vorbi de insuficiență medulară idiopatică.

Evoluție. Există forme cu evoluție acută, letale în scurt timp, și forme cu evoluție cronică. Puține din formele cronice ajung la vindecare. Unele din ele evoluează către le-

ucemia acută.

Tratamentul comportă:

1. Tratamentul etiologic: îndepărtarea toxicului industrial, casnic și mai ales medicamentos.

2. Tratamentul aplaziei:

a) Corticoterapia (Prednison) este tratamentul esențial. Unii autori recomandă doze mari (PDN 1-2 mg/kg/zi), alții doze moderate (PDN 0,3-0,5 mg/kg/zi). Acțiune principală în plachetopenii severe pe care le ameliorează, influențând favorabil sindromul hemoragic.

b) Androgenoterapia cu efect asupra eritropoiezei (asupra celulelor tulpină și asupra eritropoetinei). Se poate da: metiltestosteron (sau propionat de testosteron) sau oximetolon 1,5-2 mg/zi per os, timp de 8-12 luni. Efectul se observă după 2-3 luni; control periodic al funcțiilor hepatice (poate da icter prin colestază); dau constant masculinizare. În caz de regută după întrerupere, tratamentul androgenic poate fi reluat cu succes.

c) Alte tratamente: transfuzii de masă eritrocitară în caz de anemie sub 4 g Hb%, concentrat trombocitar în caz de plachetopenie gravă, cu hemoragii severe sau care nu pot fi stăpânite; splenectomie, în cazurile complicate cu anemie hemolitică; combaterea energetică a infecțiilor.

d) Transplantul de măduvă osoasă este eficace deocândă numai cu măduvă de la frați sau surori în cadrul sistemului major de histocompatibilitate (HLA identic).

GRANULOCITOZELE REACTIONALE

Prin termenul de leucocitoză se înțelege creșterea absolută a numărului de leucocite în sângele periferic, fără referință la un anumit tip de celule. La adult leucocitoză însemnează creșterea numărului total de GA peste 10.000/mm³. Granulocitozele se referă la creșterea numărului absolut (deci pe mm³) în s.p. a leucocitelor conținând granulații: PN, PE, PB și monocite. Cele mai frecvente în practică sînt neutrofiliiile, -granulocitozele neutrofile, -urmînd ca frecvență eozinofiliiile (granulocitozele eozinofile).

În reacțiile granulocitare intense pot trece în periferie elemente tinere: mielocite, metamielocite. În asemenea cazuri GA pot depăși uneori 50.000/mm³: se vorbește de reacții leucemoide, care trebuiesc diferențiate de veritabilele leucemii.

• Granulocitozele neutrofile sînt definite ca o creștere a PN peste 7000/mm³.

Granulocitozele neutrofile

— Reprezintă răspunsuri acute sau cronice la diverse agresiuni (infecțioase, toxice, neoplazice etc.):

①. Stimuli fizici sau fiziologici: frig, căldură, aritmii cardiace, efort, convulsii, durere, ovulație, sarcină, traumatisme, hipoxie, grețuri, vărsături.

②. Stimuli emoționali: emoții intense, pozitive sau negative (teamă, panică, bucurie etc.).

③. Infecții, mai ales bacteriene, uneori ascunse (abces subfrenic etc.).

④. Afecțiuni inflamatorii: orice inflamație organică, indiferent de localizare.

⑤. Stări alergice.

⑥. Necroze tisulare (infarct miocardic, pancreatită acută).

⑦. Boala Hodgkin, cancere (mai ales consecutiv necrozei centrale a tumorii).

⑧. Medicamente, hormoni, toxice: în primul rînd corticoterapia cronică (a nu se lua aici hiperleucocitoza drept semn al unei infecții, prin deprimarea apărării!); apoi clorpropamidă, acetilcolina, heparina, digitala, noradrenalina; Pb, Hg, etilen glicol, CO etc.

⑨. Afecțiuni hematologice: splenectomie, asplenie funcțională, tbc splenică; hemoragiile și hemolizele acute; reacții transfuzionale (crioprecipitat), anemia megaloblastică în cursul tratamentului; uneori, foarte rar, o leucemie granulocitară cronică poate debuta cu o neutrofilie.

⑩. Leucocitoza idiopatică cronică, reacția leucemoidă neutrofilă ereditară.

N.B. Din cele de mai sus rezultă că, înainte de a categorisi o hiperleucocitoză neutrofilă drept semnul unei infec-

ții sau inflamații (etiologiile cele mai frecvente), se va căuta și alte cauze care sînt foarte numeroase și variate, eliminîndu-se determinismele cele mai benigne: o medicație sau o cauză fizică ori fiziologică.

• B Granulocitozele eozinofile

Eozinofilia, considerată ca o creștere a PE peste 450 /mmc, comportă în genere leucocitoze moderate. Dar uneori ele pot da loc la veritabile reacții leucemoide eozinofile, cu un număr de GA în s.p. peste 20.000-30.000 sau chiar 50.000/mmc și cu elemente tinere ale granulocitelor respective. Cînd PE depășesc 1500/mmc timp de peste 6 luni se vorbește de sindrom hipereozinofilic.

I. Cauzele eozinofiliilor

1. Parazitoze, mai ales cu trichinoza, strongiloidoza apoi ascaridioza, toxocarioza (larva migrans visceralis), amebiaza, teniaza, echinococoza etc.
2. Afecțiuni alergice: medicamentoase: penicilina, săruri de aur, sulfamide, compuși iodați, meprobamat etc.; febra de fîn, astmul bronic; infiltratul Löffler, colita ulcerosă; boala Crohn; periarterita nodoasă.
3. Dermatitele (eczeme cronice etc.)
4. Tumori: carcinoame (brongii, uter, stomac), boala Hodgkin, granulomul eozinofil, sarcoame, histiocitoza X.
5. Eozinofilia ereditară familială
6. Cauze variate: sarcoidoza, radioterapia, boala de iradiere, convalescența bolilor febrile, hipoxia, nefropatii cronice.

II. Sindroame hipereozinofilice

Simulează o leucemie cu eozinofile, afecțiune de altfel foarte rară, cele mai multe cazuri publicate fiind în realitate hipereozinofilii secundare, reactive. Nu se va pune diagnosticul de leucemie cu eozinofile decît după eliminarea unei cauze din cele enumerate. Astfel, de ex. într-o parazitoză sau într-o tumoră sau infecție cronică se pot întîlni eozinofilii de peste 50% cu elemente tinere în s.p. și cu un număr de GA peste 20-50.000, foarte rar chiar peste 100.000/mmc.

LA cu eozinofile este confundată mai ales cu sindromul

Löffler, care comportă: adeno-splenomegalie, endocardită parietală fibroplastică, insuficiență cardiacă, manifestări pulmonare, pleurale, neurologice.

Este vorba de o fibroelastoză foarte probabil alergică, avînd prognostic infaust și care se ameliorează uneori sub corticoterapie.

In concluzie, eozinofiliile sînt de obicei de origine parazitară sau alergică; restul cauzelor sînt mult mai rare, astfel că identificarea etiologică nu necesită de cele mai multe ori decît o anamneză atentă, apoi un examen clinic și un examen parazitologic.

LEUCEMIILE ACUTE

Definiție. Leucemiile acute (LA) sînt neoplazii ale organelor hematoformatoare în care stimulul oncogen care provoacă mutația și proliferarea atinge celulele progenitoare ale liniei mieloidă și limfoide (mieloblasti, limfoblasti, monoblasti).

Înlocuirea țesutului hematopoietic normal cu proliferarea malignă determină cele 3 complicații majore ale LA: anemia, infecțiile (prin agranulopoeză) și hemoragiile (prin plachetopenie).

Deosebirea biopatologică dintre leucemiile cronice și cele acute constă în faptul că, în primele celulele nu-și modifică aspectul morfologic normal, pe cînd în leucemiile acute are loc anaplazia celulelor, adică atipizarea lor, anamorfizarea componentelor celulare, investirea cu stigmat de malignitate.

Clasificare

În funcție de celula proliferantă se disting următoarele tipuri morfologice de LA:

- I LA mieloidă - granulocitară
- mielomonocitară
- promielocitară
- eritroleucemia
- II LA monocitare - LA monocitară sau monoblastică Schilling
- III LA limfoidă - LA limfoblastică
 - a) cu celule T
 - b) cu celule B
- IV LA cu celule nediferențiate

1 - L.A. MIELOBLASTICA (LAM)

Mai frecventă la tînăr. Poate însă apare și la bătrîni precum și la copil.

Diagnostic

• a) Clinic. Altădată debutul LAM era impresionant cu febră înaltă, stare generală profund afectată, paloare intensă, sîngerări, gingivită hipertrofică, adinamie profundă. Acest debut dramatic se întîlnește actualmente rar. Boala începe de obicei insidios, bolnavul prezentîndu-se sub aspectul unui anemic grav, sau cu un sindrom hemoragic.

În perioada de stare, alături de eventuale oscilații subfebrile (pot lipsi!) sau febră, se observă semnele amintite ale substituirii hematopoezei meduloosoase normale:

I - semnele anemiei: paloare marcată, dispnee, astenie, tahicardie, sufluri anemice, cefalee, amețeli;

II - semnele agranulocitozei (lipsa granulocitelor adulte): infecții cu diverse localizări, dar mai ales ulceronecroze grave ale amigdalelor și mucoasei bucale și palatine;

III - semnele diminuării grave a numărului de plachete: sîngerări cu sedii variate începînd cu gingivoragii și epistaxisuri și terminînd cu hemoragii digestive, urinare sau cerebrale (fatale);

IV - semn negativ important: splina, ficatul și ganglionii limfatici nu sînt deloc sau sînt puțin mărite; în schimb bolnavii prezintă ca sindrom tumoral, dureri osoase care trădează compresiunea intensă a osului prin proliferarea malignă.

• b) Tablou hematologic

I - anemie de intensitate de obicei severă, între 1-2 mil/mm³;

II - plachetopenie de asemenea severă (uneori sub 20.000 sau sub 10.000/mm³);

III - hiperleucocitoză variabilă (în medie între 60-100.000/mm³);

IV - în formula leucocitară: mieloblaști atipici, denumiți din acest motiv paramieloblaști, sau promielocite (paramieloblaști promielocitoizi). În ambele tipuri celulare se găsesc incluziuni roșu-violete sub formă de bastonașe (bastonașele

sau corpi Auer). Se găsesc de asemenea granulații azurofile în plaje circumscrise în mieloblastii leucemici, în număr mare, uneori acoperind suprafața celulei (alături de numeroși corpi Auer) în LA promielocitară.

V - "Hiatus leucaemicus": lipsa de maturare (sau maturarea defectuoasă de elemente care se distrug foarte ușor) face ca între mieloblastii atipici, deci între celulele foarte tinere, și granulocitele adulte să nu existe în sângele periferic treptele intermediare de maturare (promielocite, mielocite, metamielocite), așa cum se întâmplă în leucemia granulocitară (sau mieloidă) cronică: acest "gol" poartă numele de hiatus leucemic;

VI - în măduva osoasă găsim o proliferare, de obicei intensă de mieloblasti atipici (paramieloblasti) alături de hipoplazia de diverse intensități a celor trei serii hematopoietice normale (eritroblastică, granulocitară, megacario-citară).

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul pozitiv în LAM este simplu când se găsesc mieloblasti în sângele periferic. În formele în care mieloblastii sînt prezenți numai în măduva osoasă, puncția sternală rezolvă diagnosticul diferențial cu o aplazie medulară care are și ea în periferie anemie, granulocitopenie și plachetopenie. Tot puncția meduloasă exclude o eventuală metastazare întinsă a măduvei osoase cu punct de plecare într-un carcinom osteotrop (prostată, sîn, plămîn). De asemenea se găsește și carcinomul de origine; în m.o. celulele neoplazice se găsesc în placcarde.

○ Leucemia promielocitară este o LAM în care mieloblastii conțin un mare număr de granulații azurofile și corpi Auer (uneori în "snopi", adică în grămezi).

LAP evoluează cu hemoragii grave.

○ Leucemia mielomonocitară conține elemente mixte, cele două celule derivînd dintr-un progenitor comun; faptul pare firesc din punct de vedere biologic avînd în vedere că ambele tipuri de celule (granulocitul și monocitul) au funcție în apărare (fagocitoză).

Acest tip de leucemie are de asemenea o evoluție rapidă.

Prognosticul leucemiilor acute mieloblastice este infaust, ducând la exitus în câteva luni. Tratamentele citostatice actuale pot duce la remisiuni de mai mulți ani chiar, dar fără a se putea afirma încă vindecarea în leucemiile acute.

2. LEUCEMIA ACUTA LIMFOBLASTICA (LAL)

Spre deosebire de LAM, care predomină la adult, LAL predomină la copil.

Diagnosticul se bazează pe:

- -clinic, prezența de adenomegalii și splenomegalie (alături de febră sau stare subfebrilă);
- -hematologic, hiperleucocitoză cu predominanța celulelor limfoide tinere ("limfoblaști") în formula leucocitară, care invadează și măduva osoasă, determinând anemie, granulocitopenie și plachetopenie, ca și în LAM; celulele sunt intens pozitive la reacția PAS.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu diverse adenomegalii febrile, dar mai ales cu sarcomul leucemizat, în care însă adenomegaliile sunt monstruoase; de asemenea, cu mononucleoza infecțioasă (reversibile însă, chiar în absența tratamentului, în 4-6 săptămâni) (pag. 336). Diversele cauze de pancitopenii centrale sau periferice se vor elimina pe baza puncției sternale, care identifică invadarea limfoblastică în LAL.

Prognosticul LAL s-a ameliorat simțitor în urma tratamentelor actuale (peste 90 % remisiuni la copiii cu LAL tratați cu chimioterapia modernă, supraviețuirea crescând astfel de la 3 luni la peste 5 ani). Rezultatele sunt astfel net superioare celor obținute în LAM, încât s-a putut vorbi de "vindecare" în LAL, deși noțiunea vindecării în LA rămâne încă discutabilă.

3. ERITROLEUCEMIA ACUTA este o asociere de proliferare malignă a liniei mieloblastice și a celei eritroblastice, aceasta comportând de fapt megaloblaști, de aspect foarte dismorf (paraeritroblaști). În cazuri rare, proliferarea malignă afectează exclusiv seria eritroblastică (boala DiGuglielmo).

Prognosticul este și aici infaust.

TRATAMENTUL LEUCEMIILOR ACUTE

1.-Date generale asupra chimioterapiei antineoplazice.

a.-Clasificarea citostaticelor se poate face, în funcție de structura chimică, modul și momentul de acțiune, în următoarele categorii:

1.-agenții alkilanți: acționează pe întreaga durată a ciclului celular prin inhibarea duplicării ADN și a biosintezei proteinelor ("agenți dependenți de ciclu"). Se cunosc trei grupe: a.-derivații de azotiperită: ciclofosfamidă (pulbere inertă, care se activează la nivel hepatic, prin acțiunea fosfatazelor și fosfamidazelor; utilizare preferențială: în tratamentul limfoamelor maligne și al leucemiei acute limfoblastice); clorambucil (Leukeran: tratament de elecție al LIC); levofalan (Melfalan, Alkeran: tratament de elecție în mielomul multiplu); b.-etilen-imine (Thio-TEPA, TEM, Trenimon -mai puțin utilizați în prezent); c.-esteri sulfonici (Busulfan, Citosulfan, Myleran: tratament de elecție al LGC);

2.-metil-hidrazina (Procarbazină, Natulan): acționează în faza S a ciclului celular printr-un mecanism complex, în mare parte necunoscut. Face parte în mod obligatoriu din polichimioterapia bolii Hodgkin;

3.-inhibitorii mitozelor (acționează în faza M a ciclului celular): a.-colchicine (nu se mai utilizează în tratamentul hematosarcoamelor); b.-alcaloizii de Vinca Rosea: Vinkristin (fl. a 0,5 mg: tratament de elecție al LA limfoblastice; tratamentul cazurilor de purpură trombocitopenică idiopatică rezistente la corticoterapie; pentru sincronizare, în protocolul terapeutic al leucemiilor acute nelimfoblastice și limfoamelor maligne); Vinblastin (fl. a 5 mg: tratament de elecție în boala Hodgkin); Vindesina (ultima resursă terapeutică în leucemia acută limfoblastică); c.-alcaloizii de Podophyllum peltatum: VP-16.213 (Vépeside-Sandoz: singura resursă terapeutică în proliferările monocitare), VM-26 (uneori utilizată în tratamentul bolii Hodgkin);

4.-antimetabolii acționează în faza S și G₂ a ciclului celular): a.-antifolice: metotrexat (în proliferările eritrocitare; în chimioterapia intrarahidiană); b.-antipurine

(6-MP= Purinethol: tratamentul de întreținere al leucemiei acute limfoblastice și leucemiei acute promielocitare); C.-antipirimidine (5-FU: în carcinoamele digestive; Citozin-ara-binozidul, Cytosar: tratamentul de elecție al leucemiilor acute nelimfoblastice);

5.-antibiotice (acționează pe întreaga durată a ciclului celular): Daunorubicina (Cerubidine: tratamentul specific al leucemiei acute promielocitare); Adriamicina, Adri-blastina (în tratamentul limfoamelor maligne), Bleomicina (în carcinoamele digestive și pulmonare);

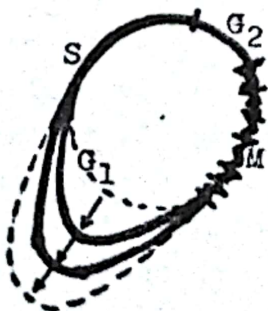
6.-hormoni: prednisonul (specificitate de acțiune: în proliferările limfocitare); estrogenii (diethyl-stilbestrolul= Distilbene: în carcinomul de prostată); androgeni și antiestrogeni etc.;

7.-enzime: L-asparaginaza (Crasnitin: inhibă sinteza de proteine la nivelul limfoblaștilor patologici);

8.-alte citostatice, cu mecanism de acțiune complex sau necunoscut: MGAG(metil-glioxal: în tratamentul de întreținere al leucemiilor acute nelimfoblastice).

b.-Principiile chimioterapiei antineoplazice sînt:

1.-sîncronizarea ciclului celular; 2.-recrutarea celulelor aflate în fază latentă (G_1 -lung); 3.-protecția capitalului hematopoetic (celule-tulpină în G_0). Modalitate de realizare: polichimioterapia secvențială (asocieri de citostatice care intervin blocînd trepte enzimatic succesive), aplicată discontinuu. Explicație: fazele ciclului celular sînt: G_1 (de la termenul englez "gap"=gaură, în sensul absenței sintezei de ADN)= = perioada de repaos postmitotic; S=perioada de sinteză a ADN; G_2 =perioada premitotică și M=mitoza. În funcție de momentul de acțiune, citostaticele sînt: a.-eficiente pe toată durata ci-



clului celular; b.-dependente de o anumită fază a ciclului celular. În ambele cazuri însă, celulele aflate în proliferare rapidă sînt cele mai sensibile la acțiunea citostaticului, deci tratamentul distruge deopotrivă celulele tumorale și cele normale cu ciclu scurt (toxicitate hematopoetică). Citostaticele disponibile în

prezent nu acționează asupra celulelor în repaos. Deci, teoretic, sînt cruțate atît celulele normale aflate în G_0 , cît și celulele tumorale, pentru care nu există G_0 propriu-zis, ci o fază G_1 foarte lungă. Pe măsură însă ce se distrug celulele aflate în curs de proliferare, noi celule din G_0 și G_1 lung intră în compartimentul de diviziune și cad sub incidența drogului. Fenomenul este cunoscut sub numele de "recrutare". Favorabil în privința terapiei proliferării maligne, fenomenul este redutabil pentru capitalul hematopoetic. În consecință, se impune administrarea drogurilor ciclo-și fazo-dependente în doza maximă tolerată, la intervale relativ mari, deci adoptarea schemelor discontinui, chiar în afecțiunile în care tradiția pare să consacre terapia continuă (leucemiă limfatică cronică, leucemia granulocitară cronică). Schemele discontinue afe tează preferențial celulele maligne, diminuînd semnificativ riscul aplaziei medulare toxice. "Sincronizarea" celulelor tumorale este un alt principiu al chimioterapiei moderne: citostaticele dependente de fază (de ex., Vincristina) determină acumularea celulelor la "frontiera" fazei pentru care drogul este activ, iar după încetarea acțiunii acestuia, "cohorta celulară" începe să se dividă sincron. Fenomenul de sincronizare persistă timp de cîteva cicluri celulare și determină creșterea eficienței drogurilor care acționează în altă fază a ciclului celular.

2.-Tratamentul leucemiilor acute.

Se desfășoară în trei faze: 1.-inducția remisiunii complete: constă în aplicarea a două-trei cure de atac, la intervale determinate de timpul de dublare a populației patologice și toleranța hematologică. Remisiunea completă se definește clinic prin revenirea la normal a stării generale iar hematologic, prin reducerea procentului de blasti+promi-lociți (în funcție de tipul citologic al leucemiei) sub 10% ; 2.-faza de consolidare(facultativă): după obținerea remisiunii complete, se repetă încă trei cure (în medie), de același tip și la același interval ca în faza de inducție; 3.-tratamentul de întreținere: se aplică același protocol de inducție sau scheme terapeutice diferite, la intervale relativ mari (peste o lună) timp de doi ani, eventual urmate de imunoterapie, sub control periodic al hemoleucogramei și mielogramei.

a. Tratamentul leucemiei acute limfoblastice (LAL).

Citostaticele de elecție sînt: prednison, (PDN), Vinkristin (VCR), L-asparaginază (Cresnatin).

a.-inducția remisiunii: se administrează PDN $40 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ și VCR $1,5 \text{ mg/m}^2$ o dată pe săptămîină (fără a depăși 2 mg doză totală pentru o administrare: pericol: ileus paralytic, paraplegie), timp de o lună. Dacă s-a obținut remisiunea completă, administrarea de VCR se sistează brusc, iar PDN se reduce și se intrerupe în decurs de cîteva zile;

b.-profilaxia infiltrației leucemice a SNC: imediat după obținerea remisiunii complete se începe iradierea craniană pînă la C_2 (2400 R doză totală/ 2 cîmpuri laterale, în decurs de 2 săptămîni jumătate). Concomitent, se administrează 6 injecții intratecale de metotrexat (preparat special, fără stabilizatori) în doză de $5 \text{ mg/m}^2/\text{injecție}$, două administrări pe săptămîină;

c.-chimioterapia de întreținere: se administrează 6-MP (Purinethol) $25-50 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ per os și metotrexat $10-15 \text{ mg}$ pe $\text{m}^2/\text{săptămîină}$, per os, timp de aproximativ 2 ani, adaptînd dozele în funcție de toleranța hematologică, hepatică și neurologică;

d.-imunoterapia: se aplică după chimioterapia de întreținere și constă în administrarea de BCG 3 f./săptămîină, prin scarificare. Durata imunoterapiei: 3-5 ani.

Rezultate: cu protocolul menționat, se obține remisiune completă în 96-100 % din cazuri (cu excepția formei prolimfoblastice, în care rata remisiunii complete nu depășește 3%).

Dacă în momentul diagnosticului, numărul de GA depășește $100.000/\text{mmc}$, există pericolul morții subite prin infiltrația SNC (sau CIVD cu localizare encefalică ?), deci se impune administrarea unei doze inițiale de 800 R pe două cîmpuri craniene (pînă la C_2) concomitent cu chimioterapia de inducție.

Dacă nu s-a obținut remisiunea cu protocolul menționat (PDN, VCR în cură de atac) sau dacă apar recăderi rezistente la tratament, se asociază adriamicină, daunorubicină, L-asparaginază, se poate aplica protocolul secvențial cu vincristină-citozin-arabinozid sau se recurge la monoterapia cu Vindesine. ADL
VCR
V

b.-Tratamentul leucemiilor acute nelimfoblastice.

1.-inducția: redăm două scheme mai frecvent utilizate:

-schema POMP (Frei și Freireich, 1965):

P = Prednison : 200 mg/zi, per os, timp de 5 zile;
O = Oncovin (vincristină): 2 mg i.v. în prima zi;
M = Metotrexat (7,5 mg/np/zi timp de 5 zile, administrat iv
P = Purindthol (500 mg/np/zi per os, timp de 5 zile;

-schema COAP (Whitecar și col., 1970):

C = Ciclofosfamidă, 100 mg/np/zi, per os, timp de 5 zile;
O = Oncovin (Vincristin) 2 mg i.v. în ziua I-a;
A = Arabinozil-citozina (Cytosar) 100mg/np/zi, iv(im)x 5 zile
P = Prednison 200 mg/zi per os, timp de 5 zile.

2.-consolidarea sau intensificarea inducției:

schema POMP se repetă în 5 cure, una după alta, la interval de 9-13 zile, iar schema COAP, în 6 cure, timpul între cure variind în funcție de toleranța hematologică;

3.-tratamentul de întreținere: se poate administra o nouă asociere sau aceeași cură de atac, la intervale de 1-2 luni, timp de doi ani, urmată eventual de imunoterapie.

Controlul eficienței menținerii remisiunii și a eventualelor recăderi se face prin hemograme și mielograme lunare în primul an, apoi la 4 luni, timp de 5 ani.

În funcție de aspectul citologic, sînt de remarcat următoarele particularități în tratamentul leucemiilor acute nelimfoblastice:

1.-leucemia acută promielocitară: fără tratament, exitus în trei zile de la diagnostic, prin CIVD; tratamentul constă în: administrare de heparină 2-3 U/Kgc/zi pînă la dispariția produsilor de degradare ai fibrinogenului și normalizarea fibrinogenului, TQ și trombocitelor, concomitent cu transfuzii de concentrat plachetar și Cérubidine (citostatic specific !) 2-4 mg/Kgc/zi timp de trei zile. După o pauză de cel puțin 4 zile, în funcție de toleranța hematologică, se reia citostaticul, pînă la obținerea remisiunii complete, fără a depăși doza totală de 35 mg/Kgc(necroză miocardică). Rezultate: dacă s-a depășit perioada primelor 6 luni (grevată de riscul infecțiilor pe fondul aplaziei medulare), durata de supraviețuire este identică unui congener normal.

2.-tratamentul leucemiei acute monocitare (tip Schilling) și mielo-monocitare (tip Naegeli) necesită asocierea de VP-16.213 (Vépéside-Sandoz), singurul citostatic activ pe seria monoblastică.

P A T O L O G I A T E S U T U L U I

L I M F O I D

DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL ADENOMEGALIILOR

I.-Adenomegalii nemaligne

A.-Inflamatorii

①.-Adenite nespecifice: a) reacții limfoganglionare satelite la inflamații sau supurații de vecinătate; ușor de recunoscut prin caracterul dureros și prezența focarului inflamator cauzal; uneori adenomegaliile inflamatorii pot supura și fistuliza; b) există adenite nespecifice cronice după inflamații acute de vecinătate (inghinal, submandibular).

②.-Adenite tbc: aproape totdeauna cervicale, în lungul sternocleidomastoidianului. Foarte rar generalizate. Rar mediastinale. Ganglionii sînt nedureroși, neaderenți. Clasic, fistulizează; actualmente însă, foarte rar. Diagnosticul: biopsie ganglionară.

③.-Adenite virotice. Adenovirozele sînt foarte frecvente actualmente. Ganglionii sînt ușor dureroși, neaderenți, de mărime medie, de cele mai multe ori cu localizare cervicală. Deseeori se însoțesc de alte manifestări "virale" (de ex., "viroză respiratorie"). Cedează spontan sau după Tetraciclină (10 zile 2 g/zi, apoi 5-10 zile cîte 1,5 g/zi). Biopsie: reacție nespecifică, cu păstrarea structurii ganglionare.

④.-Mononucleoza infecțioasă: febră, angină, disfagie, adenosplenomegalie, aspect hematologic caracteristic (p.336), anticorpi heterofili prezenți (reacția Paul Bunell-Hăngănuțiu).

⑤.-Adenite alergice. Se însoțesc și de alte manifestări alergice, regresează odată cu acestea; ganglionii sînt dureroși, biopsia poate crea uneori confuzie prin caracterul foarte tânăr al celulelor reactive, comportînd un aparat nucleolar dezvoltat.

⑥.-Linfocitoza infecțioasă acută: afecțiune virală cu debut febril, dar apoi afebrilă; eventual, exantem, traheobronșită, conjunctivită, angină, uneori chiar semne encefalitice sau meningitice; adenomegalii moderate, generalizate, rareori și splenomegalie; GA crescute: 20-30.000, dar uneori pînă la

120.000/mm³ cu limfocitoză pînă la 95%, precum și eozinofilie. Apare la copii și tineri. Factorul epidemiologic și regresarea spontană în 4-6 săptămîni pun diagnosticul.

7. Bruceloză: ganglioni mici, dureroși, febră undulantă, r. Wright și IDR la brucelină pozitive.

8. Toxoplasmoza. Adenopatii mici, evoluție cronică de lungă durată, la copil și adolescent. De obicei asimptomatică. Diagnosticul: testul de liză al toxoplasmei (Dye Test). Tratament: Spiramicină + Sulfadiazidă. Afecțiunea este în general foarte benignă (forma congenitală este mult mai gravă).

9. Actinomiccoza: identificarea agentului cauzal în puroiul limfoganglionar.

B. Alte etiologii

1. Colagenoze (LED, PAN): adenomegalii discrete sau moderate, indolore, generalizate, asociate de obicei cu splenomegalie. Diagnosticul se pune în context cu restul atingerilor multiviscerale (vezi "Colagenozele").

2. Sarcoidoza (boala Besnier Boeck-Schaumann): adenomegalii localizate sau generalizate, indolore, neaderente, simetrice, de dimensiuni medii; există atingere organică multiplă. Dg.: testul Kveim, biopsie ganglionară (granulom sarcoid) (vezi p. 239).

3. Tezaurismoze, mai ales boala Gaucher: ganglioni mici, generalizați. Puncția meduloasă sau splenică pune în evidență celule caracteristice care teaurizează diverse lipide, în boala Gaucher, glucocerebrozide.

II. Adenomegalii maligne

1. Leucemia limfatică cronică: evoluează afebril; adenomegalii generalizate, simetrice, de consistență moale, neduroase, neaderente între ele și de tesuturile din jur, deci neinvadante, nu ulcerază; mediastinul este prins uneori foarte tîrziu sau deloc; uneori splenomegalie.

Hematologic: hiperleucocitoză (100-200.000/mm³, în medie) cu limfocitoză peste 80-90%, limfocitele avînd aspect morfologic normal; măduva osoasă cu puternică infiltrație limfocitară.

2. Boala Hodgkin: macropoliadenopatie febrilă, la început localizată, apoi generalizată, asimetrică; ganglionii sînt

neaderenți, nedureroși, nu ulcerază, au consistență cartilaginooasă, mediastinul prins adeseori precoce; splenomegalie frecventă în evoluție. Dg.de certitudine: identificarea celulei Sternberg și a granulomului hodgkinian la biopsia ganglionară.

③.-Limfosarcomul și imunoblastosarcomul: adenomegalii febrile, de obicei monstruoase, la început localizate (în primul rând cervical), ulterior generalizate (sarcomatoza Kunitz), ganglioni duri, dureroși, aderenți între ei și de plămânurile vecine, determină compresii și modifică tegumentul (eritem, posibilă fistulizarea).

Diagnostic: biopsia ganglionară identifică proliferarea monstruoasă, mai rar mixtă, de celule limfoide (limfoblaști, imunoblaști) cu aspect atipic.

④.-Macroglobulinemia esențială (boala Waldenström): adenomegalie generalizată (în 10-30 % din cazuri), febrilă, însoțită de sindrom hemoragic de tip vascular (purpură cutanată mai ales la membrele inferioare și artralgie); biologic: VSH foarte crescut, hipergamaglobulinemie (30-40-60 g%) corespunzând creșterii de IgM.

⑤.-Metastaze generalizate: ganglioni foarte duri, aderenți, indolori (foarte rar pot ulceră); se găsește neoplasmul de origine. Biopsia ganglionară identifică metastazele.

Etiologia adenomegaliilor după localizare (în ordinea aproximativă a frecvenței):

A.-Adenomegalii localizate

①.Cervicale: adenite nespecifice, adenite virale, alergice, tbc, boala Hodgkin, metastaze carcinomatoase, limfom malign nehodgkinian (sarcoame), mononucleoza infecțioasă; rare: bruceloză, tularemie, actinomicoză.

②.Axilare: adenite nespecifice, metastaze (sîn, vârful plămânului).

③.Inghinal: adenite nespecifice; metastaze, luea, șancru moale, boala Nicolas-Favre.

④.Mediastinale: boala Hodgkin, sarcoame, metastaze de carcinom bronșic sau esofagian, tbc, sarcoidoză.

⑤.Abdominale: boala Hodgkin, sarcoame, mai rar LLC, boala Waldenström.

B. Adenomegalii generalizate: leucemia limfatică cronică, boala Hodgkin, sarcoame, stări alergice, mononucleoză infecțioasă, leucemii acute, metastaze ganglionare generalizate, tuberculoză, sarcoidoză, boala Waldenström, colagenoze; rare: histoplasmoză, toxoplasmoză, limfocitoza infecțioasă cronică benignă, tezurismoze.

MONONUCLEOZA INFECTIOASA

Definiție: boală infecțioasă acută, determinată de virusul Epstein-Barr, mononucleoza infecțioasă se caracterizează clinic prin febră, disfagie, adenopatii latero-cervicale și spleno-hepatomegalie tranzitorie, hematologic prin creșterea numărului de limfocite și monocite în sângele periferic peste 4.500/mm³ cu apariția de celule atipice (peste 1.500/mm³ în valoare absolută), iar serologic, prin prezența de anticorpi heterofili și anticorpi specifici anti-virus Epstein-Barr.

Cadru nosologic. Virusul Epstein-Barr (EB) aparține grupului de virusuri herpetice (cu miez de ADN). Rolul său în etiologia afecțiunii este susținut de argumente imuno-bacteriologice: absența Ac.anti-virali determină susceptibilitate crescută la mononucleoză infecțioasă; în cursul îmbolnăvirii, se poate izola virusul din faringele pacienților, iar după episodul acut se constată apariția Ac.anti-EB care asigură imunitate de durată (practic, toată viața). Afecțiunea se întâlnește cu maximă frecvență între 15-20 ani și predomină în lunile octombrie și ianuarie-aprilie. Existența stării de "purător sănătos" de virus EB (care durează aproximativ 1 an de la episodul acut) și a formelor inaparente de boală, sau greșit diagnosticate drept "viroze respiratorii" face dificilă aprecierea gradului și modului de contagiozitate, dar în general se admite transmiterea virusului pe cale orală. Patogenia afecțiunii este incomplet elucidată: se pare că virusul EB se localizează la nivelul limfocitului B, determină modificarea acestuia (rezultând celulele atipice caracteristice episodului acut) care antrenează răspunsul prompt al limfocitului T (uneori până la epuizarea sa) în vederea eliminării clonei patologice. Consecutiv acestui efort, imunitatea celulară apreciată prin teste cutanate, testul transformării limfoblastice și determinarea procentuală a rozetelor E apare deprimată. Celulele atipice dispar odată cu vindecarea, dar virusul EB persistă sub formă latentă în țesutul limfatic timp indefinit (ani de zile).

Diagnostic pozitiv: 1.-clinic, după o perioadă de incubatie între 30-50 de zile se constată triada caracteristi-

că: febră, adenopatii latero-cervicale, disfagie. Febra prezintă fluctuații mari în cursul zilei (în general cu remisiune matinală), este precedată de frisoane și însoțită de stare de curbatură, astenie, transpirații profuze. Adenopatiile pot fi localizate (latero-cervicale) sau generalizate și nu au tendință la supurație. Disfagia corespunde unei faringo-amigdalite exsudative, uneori cu formare de false membrane, ulceratii, hemoragii. La triada caracteristică se adaugă, în ordinea descrescândă a frecvenței: spleno-hepatomegalie, exantem, peteșii la nivelul vălului palatin, icter sclero-tegumentar, iar în cazuri rare, diverse sindroame hematologice (anemie hemolitică, trombocitopenie), afectare cardiacă (miocardită, pericardită), fenomene neurologice, paralizie respiratorie;

2.-tabloul biologic relevă modificări caracteristice mononucleozei infecțioase: a.-prezența modificărilor hematologice: numărul leucocitelor, care la debut apare normal sau ușor scăzut, urcă la sfârșitul primei săptămâni până la 10-20.000/mm³ (rareori, 30-80.000/mm³), predominant pe seama limfocitelor și monocitelor, care depășesc 50 % (în valoare absolută, obligatoriu peste 4.500/mm³). Concomitent, se remarcă apariția de limfocite atipice (cel puțin 10 % - sau, în valoare absolută, 1.500/mm³), de dimensiuni mari, cu nucleul lobulat sau ancoșat, uneori "în potcoavă", situat central sau excentric, cu rețeaua de cromatină densă și nucleoli mari, albaștri. Citoplasma este bazofilă, vacuolată, uneori "spumoasă" (în totalitate, aspectul este evocator pentru imunoblast). Celulele atipice se întind în sîngele periferic, exsudatul faringo-amigdalian, LCR, limfoganglioni. Uneori se asociază semne de hemoliză latentă sau manifestă clinic; b.-decelarea virusului EB se poate face în perioada acută din exsudatul faringian, iar după vindecare, din culturile de limfocite; c.-prezența de anticorpi heterofili în serul pacienților, care determină aglutinarea hematiilor de berbec (reacția Paul-Bunnell-Deichert-Hăngănușiu), de cal sau de bou, la un titru peste 1/40 permite diagnosticul în peste 95 % din cazuri; alte teste (evidențierea Ac. specifici anti-EB) sînt laborioase și nu au intrat în practica curentă; d.-alte mo-

dificări biologice, quasi-constante, sînt: prezența sindromului de hepatocitoliză (creșterea TGP, TGO, LDH, OCT în ser, la valori moderate) și sindromul de colestază intrahepatică;

3.-histologic, se constată proliferare pleomorfă limfocitară, în ganglioni, splină, amigdale și măduva osoasă, uneori cu constituire de mici granuloame, cu proliferare histiocitară asociată.

In concluzie: diagnosticul pozitiv = triada clinică (febră, adenopatii, disfagie) + spleno-hepatomegalie + limfocitoză peste 4.500/mm³ cu celule atipice peste 1.500 pe mm³ + reacția Paul-Bunnell pozitivă la un titru peste 1/40.

Diagnosticul diferențial se face clinic, cu anginele exsudative (precizarea diagnosticului se face prin examen bacteriologic, leucogramă și anticorpi heterofili); cu mononucleoza citomegalică (se decelează virusul citomegalic în sînge și urină); cu hepatita virală (testele de hepatocitoliză în evoluție, context epidemiologic).

Tratamentul mononucleozei infecțioase este simptomatic: izolarea bolnavului; repaus la pat; administrare de Aspirină 2-4 g/24 h, gargară bicarbonată, eventual tratament hepatoprotector (Essentiale, Complex B). Corticoterapia (PDN 1 mg/Kg/zi, scăzînd doza cu 5 mg la 5 zile) este indicată 1.-în obstrucțiile căilor aeriene superioare; 2.-în afectarea SNC; 3.-în cazul sindroamelor hemolitice sau hemoragiilor prin trombocitopenie. Tratamentul chirurgical (splenectomie) se efectuează exclusiv în rupturile de splină.

Prognosticul imediat este benign în 95 % din cazuri, vindecarea producîndu-se în 2-3 săptămîni. Exitusul poate apare secundar complicațiilor neurologice sau hemoragiilor masive prin ruptură de splină ignorată.

Prognosticul îndepărtat rămîne însă rezervat: persistența indefinită a virusului EB în limfocitele B, aparent sănătoase, precum și izolarea sa din culturile de țesuturi ale pacienților cu Leală Hodgkin, limfom Burkitt, carcinom nazofaringian (NPC) și uneori, leucemii, sarcoidoză, LED pune problema interrelației etio-patogenice cu mononucleoza infecțioasă.

Argumentele în favoarea rolului virusului EB în geneza Bolii Hodgkin sînt următoarele: 1.-existența mononucle-

ozei infecțioase în APP și AMC ale pacienților cu Boala Hodgkin;
2.-într-un studiu de convergență (pe 90.000 de cazuri), Rosdahl și colaboratorii arată că pacienții cu mononucleoză infecțioasă au "șanse" semnificativ crescute față de restul populației de a dezvolta Boala Hodgkin în următorii 10 ani;
3.-celula Hodgkin (element citologic mononucleat, precursor al celulei Sternberg-Reed) este identic morfologic cu celulele atipice din mononucleoza infecțioasă; 4.-atât în mononucleoza infecțioasă, cât și în Boala Hodgkin, imunitatea celulară este deprimată, limfocitul T fiind "suprasolicitat" de eliminarea clonei patologice (limfocitul B transformat); 5.-în serul pacienților cu Boala Hodgkin, dar și al enturajului (inclusiv personalul medical) s-au decelat valori crescute ale Ac.anti-virus EB; 6.-quasi-experimental, s-au citat cazuri de Boală Hodgkin cu evoluție rapid letală la persoanele care studiau un ultrafiltrat ganglionar cu aspect viral, provenind de la pacienții cu boală Hodgkin. La acestea, se adaugă argumentele în favoarea originii infecțioase a bolii Hodgkin: 1.-s-au citat "explozii epidemiologice" de BH în colectivități închise; 2.-prognosticul BH este determinat de capacitatea de răspuns imun a organismului (cantitatea de limfocite din granulom); 3.-simptomatologia clinică și anemia feriprivă din BH sugerează caracterul inflamator al afecțiunii.

Argumentele în favoarea originii virale (EB) a limfomului Burkitt și carcinomului nazo-faringian sînt similare, infecția evoluind însă pe un teren genetic și în condiții de climat particulare.

Datele de mai sus par însă incerte: unii autori sugerează ipoteza că virusul EB ar fi un "pasager inocent" în cursul afecțiunilor menționate.

În aceste condiții se impune: I.-decelarea promptă a cazurilor de mononucleoză infecțioasă și izolarea acestora; II.-la pacienții cu mononucleoză infecțioasă în APP: evitarea circumstanțelor care ar putea declanșa multiplicarea virusului EB aflat în stare latentă în țesutul limfatic (radiații ionizante, poluanți, tratamente imunodepresoare intempestive); 2.-tratament prompt antibiotic al infecțiilor; 3.-supravegherea imunobiologică (rozete E, transformare Lb, imunoelectroforeză) și eventual, tratament de reglare sau substituție imunologică (Levamisol, gamma-globuline).

L I M F O A M E M A L I G N E

În ultimele două decenii s-au produs schimbări fundamentale în concepțiile asupra limfocitului și asupra limfoamelor maligne, și aceasta consecutiv introducerii criteriului imunologic.

Clasic, se admitea că limfocitul derivă dintr-o celulă mai tânără limfoblastul, acesta la rândul său derivând dintr-o celulă tulpină denumită celula reticulară. Conform acestei scheme de diferențiere se distingeau trei ordine de proliferații maligne limfoide: reticulosarcom, sarcom limfoblastic și sarcom limfocitar.

Premisele noilor concepții asupra limfoamelor maligne

— 1. Clasic, celula "reticulară" definea o celulă multipotentă, ea fiind considerată celula tulpină (stem-cell) din care se afirma că derivă: seriile hematopoietice, linia histiomonocitară și celulele de susținere ale țesutului conjunctiv. Or, recent i-au fost retrase celulei reticulare (CR) aproape toate aceste funcții. Astfel: a) CR nu mai este considerată celula tulpină a hematopoiezei, locul ei fiind luat de o celulă "limfoidă"; b) Macrofagele histiomonocitare nu derivă din CR, ci aparțin unui domeniu celular separat, sistemul fagocitelor mononucleare, histiocitul fiind monocitul fixat în țesuturi; c) celulei reticulare i se neagă de asemenea rolul în geneza celulelor de susținere (fibroblast etc.). Astfel actualmente termenul de celulă reticulară este rezervat numai pentru celulele dendritice din foliculii ganglionari.

În aceste condiții vechiul termen de reticulosarcom s-a restrâns considerabil (majoritatea autorilor nu-l mai utilizează), locul său fiind luat de sarcomul imunoblastic și sarcomul histiocitar.

— 2. În ceea ce privește limfocitul următoarele noțiuni noi stau la baza actualelor concepții și clasificării privind limfoamele maligne:

— a) Limfocitul constituie celula centrală în apărarea imunitară. El nu mai este considerat o celulă finală ajunsă prin urmare la termenul evoluției ei morfo-funcționale, ci o

celulă potențială "dormantă" capabilă să se transforme sub un stimul antigenic într-o celulă cu caractere tinere (dimensiuni mari, citoplasmă bazofilă, nucleoli, rețea de reticulină fină), denumit imunoblast. Este așa numită transformare blastică. Limfoblastul ar fi o etapă intermediară situată între limfocit și imunoblast. Limfocitul, limfoblastul și imunoblastul constituiesc momente funcționale de ordin imunologic și nu etape de maturare a liniei limfoide.

•b) Există două sisteme limfoide principale: T și B, a căror definire se face prin metode imunologice. (Ar exista și un al treilea sistem, cu celule "null", în sensul că nu pot fi identificate cu ajutorul markerilor actuali pentru celulele T și B).

Limfocitul T (timpic) constituie vectorul imunității celulare (de pildă reacțiile de tip întârziat, precum IDR la tuberculină). Reprezintă 70-80% din limfocitele circulante. Limfocitul T₁ evoluează către imunoblastul T și apoi către limfocitul T₂, dotat cu memorie imunitară. Printre funcțiile limfocitului T figurează: funcție citotoxică pentru celulele țintă (inclusiv tumorale), rol ajutător ("helper") pentru celula B în cooperare imunitară, limfocitul T răspunde de reacția grefă-contra-gazdă și de fenomenul de respingere a grefei etc.

Limfocitul B (originea denumirii: bone marrow = măduvă osoasă, sau bursa lui Fabricius) constituie 20-25% din limfocitele sîngelui circulant și este suportul imunității umorale, adică formează anticorpi. Limfocitul B, sub stimul antigenic, se transformă în imunoblast (după o etapă intermediară de limfoblast) și apoi în plasmocit, care este celula efectoră, adică secretantă de anticorpi (imunoglobuline).

În procesul imunitar, sistemul limfoid T și B cooperează între ele și cu macrofagul. Acesta din urmă are rolul de a prelucra și prezenta informația antigenică celulei T (prin fenomenul de emperipoleză), cu ajutorul pseudopodelor dendritice. La rîndul său, celula T, care se transformă în celulă cu memorie, prezintă antigenul tratat sub formă de "super-antigen" celulei B. Limfocitul B se transformă în plasmocit, secretînd imunoglobuline, adică anticorpi.

CLASIFICATIA LIMOAMELOR MALIGNNE (LM)

Există actualmente o puzderie de clasificatii ale LM, din cauza discuțiilor teoretice interminabile asupra originii și funcției diverselor elemente celulare care intră în componența acestor tumori. Ținând cont de premisele amintite mai sus, LM pot fi clasificate astfel: se disting mai întâi două mari clase: limfoame maligne hodgkiniene și LM nehodgkiniene. Intrucît boala Hodgkin va fi tratată separat, ne vom referi aici numai la LM nehodgkiniene. În funcție de elementul proliferant, adică de celula limfoidă care suferă mutația oncogenă, se disting:

1. Limfosarcom (sau LM) limfocitoid sau cu celule mici: reprezintă proliferarea celulei limfoide mici de tip B. Mycosis fungoides și boala Sézary constituie două forme particulare de limfoame maligne cu limfocit T.
2. Limfoblastosarcom (sau LM limfoblastic): este de obicei cu celule T.
3. Imunoblastosarcom: este de obicei cu celule B și cuprinde cea mai mare parte a cazurilor clasificate pînă de curînd sub termenul de "reticulosarcom".
4. Mielomul: proliferarea plasmocitelor (acestea derivă din limfocitul B secretat de Ig).
5. Sarcomul limfoplasmocitar (de origine B, cu celularitate mixtă). Aici se clasează macrogiobulinemia esențială (boala Waldenström) și boala lanțurilor grele.
6. Sarcomul histiocitar (sau LM histiocitar) reprezintă proliferarea malignă a histiomonocitului care aparține, după cum am menționat, sistemului fagocitelor mononucleate. Acest sarcom aparține și el altădată "reticulosarcoamelor".
7. Limfoame maligne (sau sarcoame) inclasificabile. Aici intră LM sarcomatoase care nu pot fi incluse morfologic și imunologic în una din grupele amintite. Unii autori rezervă numai pentru acest grup termenul de reticulosarcom.

Clasificatia limfoamelor maligne nehodgkiniene.

1. Limfocitosarcom (proliferarea celulelor B)
2. Limfoblastosarcom (proliferarea celulelor T)
3. Imunoblastosarcom (B)

4. Plasmocitom (B)
5. Sarcomul limfoplasmocitar (B) (boala Waldenström, boala lanțurilor grele)
6. Sarcom histiocitar (sistemul macrofagelor mononucleate)
7. Sarcoame inclasabile (Reticulosarcom?)

Toate limfoamele maligne pot leucemiza, adică își pot trimite celula în sîngle periferic, mai ales sarcomul limfoblastic cu celulă T. Acesta realizează o entitate clinică particulară - leucosarcomatoza Sternberg, care evoluează în doi timpi: în prima fază, apar adenomegalii monstruoase, mai ales mediastinale. Din această tumoră mămă, în faza a II-a de leucemizare, pleacă celulele ce invadează măduva osoasă și sîngle periferic. Celulele sînt foarte dismorfe, atestînd o înaltă malignitate.

CLINICA LIMFOAMELOR MALIGNE

Limfosarcomul, imunoblastosarcomul, sarcomul histiocitar și așa numitul "reticulosarcom" se caracterizează clinic prin febră și adenomegalii, la care se poate adăuga splenomegalie, mai rar hepatomegalie, pleurezii, de obicei hemoragice.

Adenomegaliile sarcomatoase debutează de obicei cervical și apoi se extind axilar, mediastinal, inghinal, mezenteric. Ganglionii sînt duri, de obicei durerosi, aderenți de planuri și între ei făcînd masă compactă și exersînd compresii pe formațiunile din jur (nervi, vase); pot modifica tegumentul determinînd eritem, iar apoi pot ulceră și fistuliza.

Diagnosticul limfoamelor maligne

În afară de criteriul clinic, diagnosticul LM utilizează examenul histopatologic care precizează celula malignă proliferantă (celulă limfoidă mică, limfoblastul, imunoblastul, plasmocitul, histiomonocitul) precum și markerii imunologici care vor preciza apartenența la sistemul limfoid B sau T. Metodele curente sînt: a) pentru celula T, identificarea imunologică se face prin metoda rozetelor (formarea de rozele cu eritrocite de oaie); b) pentru celula B, identificarea se face cu ajutorul imunofluorescenței și imunoperoxidazei care evidențiază secreția de imunoglobuline.

Diagnosticul diferențial al adenomegaliilor din limfoamele maligne (a se vedea pag. 333).

Tratamentul limfoamelor maligne nehodgkiniene

Tratamentul sarcoamelor limfocitare, limfoblastice, imunoblastice, histiocitare și "reticulare". Se face în funcție de stadiul afecțiunii. Se disting 4 stadii:

- I.- Afectarea unei singure regiuni limfoganglionare.

- II₁. - Afectarea a două regiuni limfoganglionare învecinate supra- sau subdiafragmatic, sau a unei singure regiuni limfoganglionare, cu trecerea localizată la un organ sau țesut vecin extralimfatic.

- II₂. - Același aspect ca la II₁, dar sînt afectate mai mult de 2 regiuni limfoganglionare.

- III.- Afectarea regiunilor limfoganglionare supra- sau subdiafragmatice, inclusiv afectarea localizată a unui organ sau țesut extralimfatic sau a splinei, sau a ambelor.

- IV.- Atingere limfoganglionară cu afectare difuză sau diseminată a organelor sau țesuturilor extralimfatice.

Disponem de următoarele posibilități terapeutice:

a.- Tratament chirurgical. Este rezervat numai limfoamelor pur splenice (se efectuează splenectomie).

b.- Radioterapie: constituie tratamentul de elecție în stadiile I și II. În stadiile III și IV radioterapie se aplică pentru îndepărtarea sau diminuarea infiltrației leucemice și completarea chimioterapiei. Se poate face iradiere locală sau iradiere corporală totală, care poate determina remisiunea în 50-100 % din cazuri.

c.- Chimioterapia. Este esențială pentru stadiile III, IV. Se utilizează asocierea de droguri, cel mai frecvent schema CVP (ciclofosfamidă + vincristină + prednison). Se administrează ciclofosfamidă 400 mg/m²/zi per os, timp de 5 zile (zilele I-V), VCR 1,4 - 2 mg/m² i.v. în ziua I și PDN 100 mg/m² și pe zi timp de 5 zile (zilele I-V). Ciclul se repetă la trei săptămîni, dozele fiind adaptate în funcție de hemogramă. Pentru obținerea remisiunii sînt necesare 2-6 cure. Urmează apoi tratament de întreținere, repetînd același protocol la 6-12 săptămîni timp de trei ani. Se obțin remisiuni în 80% din cazuri în LM nodulare și în 50 % din cazuri în LM difuze, rezultatele menținîndu-se în medie peste patru ani.

Se utilizează și alte asocieri, printre care: ciclofos-
famidă + citozinarabinozidă + vincristin + metrotexat (CMP +
CAR + VCR + MTX) cu rezultate superioare. S-au mai asociat în
diverse scheme adriamicina, actinomicina, vindeksina.

d. Imunoterapia. Nu a intrat în uzul curent. Se utili-
zează BCG în cazurile cu remisiune de lungă durată.

BOALA HODGKIN

Definiție. Boala Hodgkin (BH) este un limfom malign ca-
racterizat clinic prin macropoliadenopatie febrilă, la început
localizată, apoi generalizată, evoluție în pusee, cu care
ocazie sînt cuprinse noi organe, iar morfologic printr-un gra-
nulom caracteristic, al cărui element patognomonic este celula
Sternberg.

Patogenie. Deși patogenia este incomplet elucidată, BH
este interpretată actualmente ca un "război civil" între cele
două populații limfocitare, T și B. Este vorba de conflictul
dintre o celulă neoplazică, celula Sternberg (a cărei origine
în limfocitul T sau B nu este încă precizată) și sistemul apărării,
exprimat printr-un granulom reactiv în care limfocitele
dețin primul rol (alături de histiomonocite, granulocite,
plasmocite, fibroblaști). Din acest motiv, evoluția clinică
și histopatologică sînt expresii ale calității apărării exer-
sată de sistemul limfoid. Epuizarea acestei apărări duce la
depleție limfoidă, noțiune fundamentală în clasificarea evolu-
tivă a morfologiei bolii Hodgkin, care semnează prognosticul
afecțiunii.

De subliniat că termenul de "limfogranulomatoză malignă"
este inadecvat, pentru că granulomul din boala Hodgkin este
reactiv, o expresie a apărării față de celula Sternberg, și nu
o proliferare neoplazică.

Diagnosticul BH se bazează pe:

1- prezența de adenomegalii care debutează de obicei cer-
vical sau bipolar (cervico-axilar, cervico-mediastinal), (ca-
racterele adenomegaliei - vezi dg. diferențial al adenomega-
liilor);

2- febră de obicei neregulată, alte ori stare subfebrilă;

3- evoluție în pusee, cu care ocazie se prind alte teri-

torii limfoganglionare sau diverse organe: splină, ficat, apoi: oase mari, plămân, stomac etc.; puselele sînt întrerupte de remisiuni spontane (sau terapeutice);

4 - biopsia ganglionară pune în evidență leziunea specifică: celula Sternberg (denumită de școala germană Paltauf-Sternberg, de școala anglo-saxonă Reed-Sternberg) și granulomul reactiv (vezi mai jos detalii morfologice);

5 - hematologic se pot întîlni modificări avocatoare pentru BH:

- a) anemie hipocromă feriprivă "inflamatorie";
- b) hiperleucocitoză moderată cu neutrofilie, eventual eozinofilie și limfopenie;
- c) hiperplachetoză: 400.000-500.000/mm³

6 - negativitatea IDR la tuberculină.

Diagnosticul diferențial (vezi dg. diferențial al adenomegaliilor).

Tratamentul bolii Hodgkin

BH cunoaște cele mai mari succese în terapia neoplazică: peste 80% vindecări în stadiile I și II și peste 80% supraviețuiri peste 5 ani în stadiile III și IV. Pentru a obține astfel de vindecări sînt necesare: diagnostic stadial histopatologic anatomo-clinic și biologic cît mai precis; adaptarea terapeutică la diagnosticul stadial morfologic și anatomo-clinic; utilizarea unei terapii adecvate capabile să ducă la eradicarea leziunilor cu minim de riscuri, în minim de timp și cu minim de sechele.

Diagnosticul stadial histopatologic

Lukes (Rye, 1965) stabilește 4 forme sau stadii ale HB:

I. forma limfocitară (celule Sternberg pe un fond de limfocite morfologic normale);

II. Forma cu scleroză nodulară;

III. forma mixtă (corespunde vechiului termen de limfogranulomatoză malignă): celulele Sternberg pe un fond celular pestriț, alcătuit din: limfocite, plasmocite, eozinofile, neutrofile, histiomonocite, fibroblaști;

IV. forma cu depleție limfocitară, avînd două subgrupe: sarcomatoasă (celule Sternberg pe fond de celule "reticulare" dismorfice, deci de natură malignă) și forma cu scleroză malignă.

nă, comportînd fibroblasti cu stigmatе neoplazice.

Diagnosticul stadial anatomo-clinic

Stadiul I: atingerea unui singur grup ganglionar sau a unui singur organ extralimfatic;

Stadiul II: atingerea a două sau mai multe grupe limfoganglionare (eventual și un singur organ extralimfatic) de o singură parte a diafragmului;

Stadiul III: atingerea unuia sau mai multor grupe limfoganglionare de ambele părți ale diafragmului, eventual inclusiv splina sau un organ extralimfatic;

Stadiul IV: atingere organică diseminată, difuză: oase, plămîni, piele, stomac, ficat, rinichi etc. cu sau fără adenopatii.

Fiecare din aceste grupe se divid în două subgrupe: fără (A) sau cu (B) semne clinice generale: pierdere în greutate peste 10% în ultimele șase luni, creșteri neexplicate ale temperaturii peste 38°, transpirații nocturne.

Prognosticul subgrupeii B, ca și prognosticul bolnavilor care au și atingeri extraganglionare este mai defavorabil. Alți factori de prognostic defavorabil:

a) Clinici: stare generală alterată, prurit, vîrsta înaintată, sarcina;

b) Biologici: VSH accelerat, anemie, creșterea fosfatazei alcaline serice (atingere hepatică), creșterea alfa-2-globulinei.

Pentru a preciza gradul atingerii limfoganglionare sînt necesare: limfografia, eventual laparatomie, seriografii și tomografii toracice, scintigrama hepatică, splenică, osoasă.

Planul terapeutic

I. Stadiile anatomo-clinice I, II și III A: radioterapie cu megavoltaj, într-un singur cîmp larg, cuprinzînd toate zonele limfoganglionare afectate, precum și cele adiacente (anatomic sau fiziologic) în doze eradicante 4500 R în 4 săptămîni. Cu această metodă există vindecări care datează de 20-30 ani; de aici necesitatea absolută pentru clinician de a nu priva bolnavii cu BH în stadiile respective de șansa radioterapiei.

"Pregătirea" cu chimioterapice nu este necesară, dimpo-

trivă, poate fi nocivă (pancitopenie, întârzierea radioterapiei). În schimb, la cazurile din stadiile amintite, la care există febră, VSH crescut, vîrsta peste 30 de ani, stadiile histologice III și IV, se poate face chimioterapie secundară cu vinblastină 5-10 mg i.v. la 7-15 zile, timp de 18-24 luni.

2. Stadiile I B, II B: radioterapie (3000-3500 R) + chimioterapie (MOPP, COPP).

3. Stadiul IV: chimioterapie. Există numeroase scheme, dintre care s-a impus, prin procentul cel mai crescut de remisiuni complete (65-85%), protocolul MOPP (azotiperită + oncovin + procarbazină + prednison);

Protocolul MOPP

Vincristină.....i.v. 1,5 mg în zilele 1 și 8
HN₂ (clormetină, azotiperită)...i.v. 6-10 mg în zilele 1 și 8
Procarbazină.....150 mg din ziua 1 pînă în ziua 14
Prednison per os.....40 mg din ziua 1 pînă în ziua 14
(șase cure de cîte 15 zile, urmate cel puțin de cîte 15 zile pauze între cure; tratamentul ține deci 6 luni; prednisonul se aplică numai pentru curele I și IV).

Dozele celor patru medicații vor fi reduse cînd apar leucopenie sau plachetopenie, neuropatie periferică, greață și vărsături persistente, psihoză, hiperglicemie, HTA, ulcer peptic, infecție acută.

În schema MOPP azotiperita poate fi înlocuită cu ciclofosfamidă la bolnavii cu plachetopenie, grețuri și vărsături (schema COPP).

4. Stadiul III B: se tratează ca stadiul IV în caz de semne generale și biologice grave. În cazurile intermediare, se începe cu chimioterapie pentru a reduce afecțiunea și a o "răci" (de ex. 3 cure MOPP), pentru a se recurge apoi la iradiere eradicantă.

SINDROAMELE IMUNOPROLIFERATIVE

Unii autori reunes recent sub conceptul de sindroame imunoproliferative: plasmocitomul, macroglobulinemia esențială, boala lanțurilor grele și leucemia limfatică cronică.

În realitate, toate sindroamele limfoproliferative consti-

tuiesc afecțiuni avînd origine sau implicație imunologică.

O entitate recent descrisă (Lukes și Tindle, 1975) și denumită limfadenopatie angioimunoblastică, este prin excelență o afecțiune limfoproliferativă imunologică și prezintă un interes deosebit, atât doctrinar cît și terapeutic.

Limfadenopatia angioimunoblastică (LAI)

Clinic, LAI se caracterizează prin: febră, adenomegalii de obicei generalizate, de mărime medie, splenomegalie, eventual hepatomegalie, rash cutanat maculopapular polimorf, transpirații.

Deosebit de utilă pentru diagnostic și foarte semnificativă etiopatogenic este prezența uneori de pusee repetate de adenomegalii concomitent cu atacuri antigenice, fie infecțioase (infecții urinare, pulmonare etc.), fie alergice mai ales medicamentoase, penicilina în primul rînd; acest fapt atestă originea imunologică a afecțiunii. Odată cu regresarea puseului infecțios sau alergic, se produce și o regresie spontană a adenomegaliilor. Constatarea de infecții sau alergii repetate în antecedente și mai ales ritmarea acestor episoade de pusee adenomegalice, constituie semne foarte evocatoare pentru LAI.

Biologic se găsește deseori o hipergamaglobulinemie policlonală, uneori și anemie hemolitică.

Histomorfologic în biopsia limfoganglionară găsim: a) înlocuirea structurii ganglionare cu o proliferare mixtă, polimorfă în care predomină imunoblastii și la care se adaugă plasmocite, limfoplasmocite, "limfoblasti"; b) importantă neogeneză microvasculară în întreg parenchimul limfoganglionar; c) bogat material acidofil (PAS pozitiv) interstițial și intracelular reprezentînd depozite de imunoglobuline.

Cadru nosologic. LAI pare a fi o reacție proliferativă hiperimună a sistemului limfocitelor B, comportînd astfel o modulare exagerată a limfocitelor către imunoblasti și plasmocite. Reacția limfoproliferativă se produce consecutiv unor solicitări antigenice de obicei repetate, fie la infecții fie la diverse alergene în primul rînd de origine medicamentoasă.

Dar atacurile antigenice repetate pot declanșa la un

moment dat comutarea procesului reactiv benign către un proces tumoral: apare o "înghețare", o blocare a modulării limfoide la nivelul imunoblastului; în ganglioni nu se mai găsește un aspect polimorf, arătând modularea activă, deci o bună apărare a sistemului limfoid reflectată în prezența diverselor trepte ale transformării blastice (limfocite, limfoblaști, imunoblaști, plasmocite), ci găsim o proliferare monoclonală de imunoblaști patologici. LAI s-a transformat într-un limfom malign: sarcomul imunoblastic (vezi mai sus) denumit și limfom imunoblastic.

Tratamentul LAI este variabil. Unele cazuri regresează spontan. Altele răspund la prednison, altele la citostatice, vincristină în primul rând. Astfel și prognosticul este foarte variabil, de la cazuri cu vindecare fără tratament, la cazuri care evoluează către transformare neoplazică, în ciuda diverselor tratamente încercate. LAI poate fi deci considerată o stare pretumorală. Tratament recent: Levamisol 150 mg/zi (3 cp), în cure de 3 zile, la 10 zile interval.

Leucemia limfatică cronică (limfadenoză cronică)

Definiție. Neoplazie malignă a celulei limfoide în care stimulul oncogen duce la proliferarea de limfocite B de aspect normal morfologic, dar incompetente imunologic. Se întâlnește peste 50 ani, cu preferință pentru sexul masculin.

Diagnostic

a) Clinic: adenomegalii generalizate, simetrice, moi, mobile, indolore, ganglionii mediastinali se prind foarte rar, dar cei mezenterici frecvent. Splenomegalie moderată, rar hepatomegalie. Hipertrofie amigdaliană și uneori a glandelor salivare și lacrimale (sindromul Mickulicz). Manifestări cutanate (astăzi rare); infiltrații leucemice tumorale.

b) Hematologic: hiperleucocitoză (în medie între 100.000-200.000/mm³) cu o formulă leucocitară monotonă ocupată de limfocite mature de aspect normal în procent de peste 90% (limfoblaști rari, 2-5%); uneori anemie hemolitică autoimună cu sau fără plachetopenie. Măduvă osoasă puternic infiltrată cu limfocite.

Diagnostic diferențial

a) Diagnosticul limfadenopatiilor generalizate (vezi

diagnosticul adenomegaliilor). Se face cu limfocitoza infecțioasă benignă cronică, sarcoamele, sarcoidozele, boala Hodgkin, macroglobulinemia esențială (boala Waldenström), tbc. ganglionară generalizată, mononucleoza infecțioasă.

(b) Diagnosticul hiperleucocitozei cu limfocitoză:

1. Limfocitoza infecțioasă cronică benignă. Este rară. Adenomegalii generalizate, hiperleucocitoză moderată, dar poate atinge 30.000-100.000/mm³, limfocitoză 50-90%. Reversibilă în 3-6 luni.

2. Sarcoamele leucemizate (leucosarcomatoza Sternberg): febră, adenomegalii asimetrice, dure, celulele au aspect malign.

3. Boala Waldenström leucemizează rar, iar celulele au aspect limfoplasmocitar; adenomegalie în 10-20% din cazuri (vezi p. 370);

4. Mononucleoza infecțioasă: febră, adenosplenomegalie, catar respirator superior, hiperleucocitoză 10.000-20.000/mm³, rar 30.000-80.000/mm³, cu creșterea limfocitelor și a monocitelor (50-60%) în formula leucocitară, reacția Paul-Bunnell-Hängănuiu pozitivă.

Forme clinice. Complicații. Este leucemia cea mai bine tolerată și cu cea mai lentă evoluție (10-20 ani). Există, la tineri, așa zise forme "agresive" sau cu evoluție accelerată, pe câteva luni sau ani. Din cauza incompetenței sistemului limfoid, LLC se complică deseori cu anemie hemolitică autoimună, cu plachetopenie sau cu infecții grave care necesită tratament antibiotic intensiv. LLC nu acutizează, adică nu se transformă limfoblastic, spre deosebire de LLC care sfârșește cu acutizare mieloblastică. Foarte rar sarcomatizează.

Tratament. În caz de bună toleranță și când GA sînt sub 100.000/mm³, dar cu compensare hematologică, adică fără anemie și fără plachetopenie, nu se va face nici un tratament. În celelalte cazuri se poate utiliza: 1. Clorambucil (Leukeran tb. de 2 mg și 5 mg) 0,07-0,25 mg/kg/zi în doză de atac; apoi în funcție de numărul leucocitelor se scade la 0,03-0,10 mg/kg/zi; tratamentul se oprește la cifra de 20.000 GA/mm³; 2. Ciclofosfamida, în formele agresive: 20-25 mg/kg per os săptămînal sau la 10 zile. 3. Prednisolul 0,7-2 mg/kg/zi în caz de

complicații autoimune. Doză totală 8-10 g pe o cură. 4. Splenectomie în anemii hemolitice rezistente la corticoizi.

Limfoame maligne prin paraproteinoză

Trei afecțiuni imunoproliferative comportând proliferarea de plasmocite sau limfoplasmocite patologice, - se însoțesc de secreția unor proteine anormale: mielomul (plasmocitomul), macroglobulinemia esențială (boala Waldenström) și boala lanțurilor grele.

Diagnosticul LM prin paraproteinoză.

1. Plasmocitomul sau mielomul este o proliferare malignă de plasmocite, responsabilă de localizări tumorale osoase cu producere de imunoglobulină monoclonală.

Diagnosticul se bazează pe:

- clinic: dureri și tumefacții osoase, uneori stare febrilă sau subfebrilă;
- radiologic: geode osoase caracteristice, mai ales craniene;
- biologic: VSH foarte crescut, hipergamaglobulinemie (uneori beta) și anume predominant IgG, alteori însă IgA sau IgD; paraproteinurie Bence-Jones în urină;
- în măduva osoasă: proliferare de plasmocite, de obicei de aspect patologic.

Nu rareori, un mielom poate fi descoperit întâmplător, în prezența unei insuficiențe renale acute sau cronice neexplicate, bine tolerată și însoțită de anemie.

2. Macroglobulinemia esențială (boala Waldenström)

- clinic: febră, purpură vasculară, adenomegalii (în 10-20% din cazuri);
- biologic: VSH foarte crescut, hipergamaglobulinemie cu creșterea Igm;
- morfologic: proliferare (în m.o., splină, ganglioni) de celule limfoplasmocitare (vezi și p.370).

3. Boala lanțurilor grele gama (boala Franklin) comportă febră și adenomegalii, predispoziție particulară la infecții, mai ales pneumonii. În măduva osoasă, în ganglioni, splină, ficat, se găsesc plasmocite, limfocite atipice. VSH foarte crescut, hipergama și betaglobuline. Diagnosticul se

precizează prin imunoelectroforeză.

Principii de tratament în paraproteinoze. Din cauza riscurilor leucemogene ale chimioterapiei paraproteinozelor, tratamentul nu se instituie decât în prezența a cel puțin unul din următoarele criterii: anemie sub 11 g Hb%; leuco și plachetopenie secundară infiltrării măduvei hematopoietice; paraproteinele serice totale peste 100 g/l; sindrom hemoragic; polineuropatie; paraproteinurie masivă; insuficiență renală incipientă; paraamiloidoză, hipercalcemie. Tratamentul durează numai până la dispariția criteriului clinic sau biologic care a determinat agresiunea terapeutică. Tratamentul de întreținere este formal contraindicat.

Tratamentul mielomului

- La bolnavi cu stare generală bună, tratament asociat discontinuu: a) fie schemă binară: melfalan 0,25 mg/kg/zi i.v. 4 zile + prednison 2 mg/kg/zi timp tot de 4 zile, cure repetate la 4-6 săptămâni, fie b) schemă ternară: melfalan 0,2 mg/kg/zi timp de 4 zile + PDN 2 mg/kg/zi timp de 4 zile + procarbazină 4 mg/kg/zi timp de 6 zile; se repetă asociația la 4-6 săptămâni.

- La bolnavii cu parcitopenie severă, proteinurie marcată, insuficiență renală incipientă se face monochimioterapia cu ciclofosfamidă (CPM) eventual asociată cu PDN: CPM 200-400 mg i.v. în doză unică la 7 zile la o leucopenie de 2000 GA/mm³, crescând doza în funcție de toleranță până la 1000 mg/m² i.v. la trei săptămâni interval, asociat cu PDN 40 mg/zi;

- Radioterapie numai pentru consolidarea fracturilor patologice.

Tratamentul bolii Waldenström: clorambucil (Leukeran) 6-8 mg/zi, de preferat în cură discontinuă, până la remisiune. În continuare doză de întreținere 2-4 mg/zi; există însă risc de leucemizare (vezi și p.370).

Tratamentul în boala lanțurilor grele: PDN + vinblastin în boala Franklin (gama), PDN + ciclofosfamidă în boala lanțurilor grele alfa, și clorambucil (Leukeran) în boala lanțurilor miu.

Tratamente adjuvante în paraproteinoze.

a) Hipercalcemia: rehidratare cu ser fiziologic + admi-

nistrarea de furosemid 40 mg la 4 ore + PDN 100 mg/zi pînă la corectarea dezechilibrului calcic și administrarea de fosfat anorganic 150 ml de 4 ori pe zi per os.

b) Prevenirea hiperuricemiei: alcalinizarea urinei (2-6 g Na bicarbonic per os/zi) + Allopurinol (Millurit) 200-600 mg/zi + cură de diureză.

c) Gamaglobulină. Suplerea deficitului în anticorpi (plasmocitul și consecutiv paraproteina este patologică) prin gamaglobulină 0,2-0,5 ml/kg/zi odată la două săptămîni (risc de hepatită virală).

PROBLEME DE DIAGNOSTIC AL SPLENOMEGALIILOR

A. Falsele splenomegalii.

Prima problemă, esențială dar deseori ignorată, cu mari erori terapeutice consecutive: în fața unei formațiuni tumorale în hipocondrul stîng și care pare a corespunde unei splenomegalii, se va face înainte de toate diagnosticul de organ. Următoarele afecțiuni pot simula o splenomegalie: tumori renale sau perirenale, tumori ale colonului, pancreasului, ficatului (lobul stîng), stomacului (ale mării curburii), ganglion sarcomatizat cu sediul ectopic, anevrism de aortă.

În scopul diferențierii diagnostice se vor utiliza următoarele criterii:

- tabloul sanghin: orice afectare a splinei "vorbeste", se exprimă hematologic: a) fie prin hipersplenism, adică deprimarea seriilor sanghine (anemie, leucopenie, plachetopenie -izolate sau asociate 2, 3); b) fie prin hiposplenism, adică creșterea valorilor hematologice (poliglobulie, hiperleucocitoză neutrofilă, hiperplachetoză - asociate sau izolate), consecutiv suprimării filtrului splenic ("cimitir" al elementelor sanghine distruse sau degradate), datorită distrugerii splinei printr-o afecțiune de regulă inflamatorie și fibroasă, de cele mai multe ori tbc. splenică. Ieșirea splinei din ciclul funcțional hematologic se reflectă și prin prezența de hematii nucleate (corpi Jolly), ca după o splenectomie (splina controlează denuclearea eritroblastilor oxifili);

1 - examenul radiologic: irigoscopie pentru a confirma

sau infirma un neoplasm al unghiului splenic al colonului; urografie pentru a preciza sau exclude apartenența renală a afecțiunii;

- 3 - pneumoperitoneu sau pneumoretroperitoneu;
- 4 - scintigramă splenică și/sau renală.

II. In cazul când toate aceste examene indică splina, dar nu există modificări hematologice, ne vom aminti că: a) există splenomegalii reziduale după unele afecțiuni vindecate (malaria, sarcoidoză, febră tifoidă, bruceloză, colangită, infecții cronice); b) ar putea fi o anemie hemolitică în fază compensată; c) există spline palpabile, dar de volum normal, precum există și ptoze splenice (ca și ptoze hepatice).

III. Splina este rareori afectată izolat. Ea se încadrează fie într-un context de afecțiune hematologică, imunologică sau de collagen, fie în cadrul unei ciroze de diverse tipuri, fie a unei infecții generale (septicemie, endocardită bacteriană subacută, tuberculoză).

IV. Prezența unei splenomegalii este de cele mai multe ori un semn prețios împotriva existenței unui neoplasm abdominal (sau în altă parte). Splina nu primește decât excepțional metastaze (ar poseda un hormon antiblastic).

V. Următoarele investigații sînt necesare pentru a preciza originea unei splenomegalii: a) examenul clinic atent, pentru a o încadra într-un context general (hemoblastoză, collagenoză etc.), împreună cu o anamneză minuțioasă, pentru a decela o afecțiune cu potențial splenopatic (malaria, anemie hemolitică, tbc, lues, alte infecții acute sau cronice etc); b) hemograma și mielograma, reticulocitele și rezistența globulară (anemii hemolitice); c) biopsie ganglionară, hepatică (ciroze), meduloasă (OMF, OMS), musculară (periartrita nodosă); d) probe funcționale hepatice (ciroză, hepatită cronică); e) examene imunologice: imunoelectroforeza (boala Waldenström) autoanticorpi (b. Werlhof, LED, hipersplenism); f) reacția Cassoni, BW, IDR la tuberculină, reacția pentru toxoplasmoză; g) scintigrama splenică (mai ales în tumori izolate, chist hida-tic) și hepatică; h) probe terapeutice: tratament tuberculos-tatic în supoziția de tbc. splenică.

Clasificarea splenomegaliilor

I. Splenomegalii inflamatorii:

a) Bacterii: septicemii cu coci (abces splenic?), febră tifoidă, endocardita Osler, colangită, salmoneloză, tbc. (cu hiper sau hiposplenism), bruceloză.

b) Spirochete: lues (congenital, secundar, terțiar), spirochetoza icterohemoragică.

c) Virusuri: mononucleoza infecțioasă, hepatita virală.

d) Paraziți: malarie, chist hidatic, leishmanioză, tripanozomiază, bilharzioză, toxoplasmoză.

e) Boli generale: colagenoze și boli autoimune (LED, PAN, boala Still, sindromul Felty), boala periodică.

II. Splenomegalii congestive (splina este un organ vascular: "inima abdominală");

1. Tulburări circulatorii generale (stază): insuficiență cardiacă cronică (1-2%), ciroza cardiacă, pericardita constrictivă.

2. Hipertensiune portală (HP):

a) HP prehepatică: tromboza venei porte sau hepatice, compresiune extrinsecă (neo gastric, pancreatic), stenoza congenitală a venei porte.

b) HP intrahepatică: ciroze, tumori metastatice.

c) HP posthepatică: sindrom Budd-Chiari (inflamație sau tromboză a venei suprahepatice).

3. Splenomegalii fibrocongestive: sindroame bantiene.

III. Splenomegalii proliferative (hemoblastoze, boli de sistem):

a) Sindroame mieloproliferative: poliglobulia Vaquez, LGC, mieloza megacariocitară trombocitemică, osteomielifibroza;

b) Leucemiile acute, eritroleucemii, LLC, leucemie cu celule păroase ("hairy-cells");

c) Limfadenopatia angioimunoblastică (vezi p.349);

d) Limfoame maligne (vezi clasificarea LM);

e) Splenomegalii mieloide în carcinomul cu metastaze meduloase (poate ajunge la osteomieloscleroză carcinomatoasă);

f) Sarcoidoza (boala Desnier-Boeck-Schaumann);

g) Agamaglobulinemia (boala Burton).

IV. Splenomegalii în sindroame hemolitice: a) constituționale; b) cîstigate (vezi clasificarea anemiilor hemolitice).

V. Splenomegalii metabolice (de supraîncărcare): amiloidoză (supraîncărcare protidică); tezaurismoză (supraîncărcare lipidică): boala Gaucher, histiocitoza X; lipoidoza hepatosplenică (hiperlipemia esențială).

VI. Splenomegalii prin tumori și chisturi splenice:

a) Tumori benigne: hemangiom, limfangiom, fibrom;

b) Tumori maligne: boala Hodgkin, IM nehodgkiniene, metastaze carcinomatoase;

c) Chisturi splenice:

1. Chisturi adevărate (limitate de o membrană secretantă specifică): epiteliale (dermoide, epidermoide); endoteliale (hemangiom, polichiste, chisturi seroase); parazitare (chistul hidatic).

2. Chisturi false (hemoragice, seroase, inflamatorii prin lichefierea unui infarct splenic, trombotic sau embolic).

VII. Alte splenomegalii: anemia Biermer, anemia feriprivă esențială a adultului; splenomegalii precedînd o hemopatie (leucemie, eritremie etc); splenomegalii pauci sau asimptomatice: splenomegalie reziduală după o infecție, sarcoidoză vindecată, anemie hemolitică compensată, asimptomatică.

Hipersplenismul

Definiție. Noțiune controversată, dar admisă de majoritatea hematologilor, hipersplenismul înseamnă o hiperreactivitate distructivă a splinei exercitată pe seriile sanghine.

Criteriile de diagnostic: a) prezența unei bi- sau pancitopenii (anemie, leucopenie cu granulocitopenie, plachetopenie); b) splenomegalie cu splină palpabilă (există însă hiperplenism și pe splină volumetric nemodificată); c) măduvă osoasă hiperplazică; d) scoaterea splinei duce la normalizarea tabloului hematologic cu dispariția citopeniilor (criteriul decisiv).

La aceste criterii se adaugă: 1. examenul izotopic pune

în evidență sechestrarea splenică a elementelor sanghine; 2. examenul histopatologic al splinei extirpate găsește o lărgire absolută a plexurilor pulpare, ceea ce duce la creșterea spațiului de filtrare a elementelor sanghine (normal este de cca 30 ml; în hipersplenism este de 50 ml sau mai mult); acest fapt duce la stagnarea sîngelui în splină, astfel că durata de viață a elementelor sanghine este scurtată, ele fiind mai mult timp în contact cu factorii destructivi fiziologici (macrofage) și patologici (anticorpi).

Se disting două mari grupe de hipersplenism: primar și secundar.

1. Hipersplenismul primar, denumit și boala Banti (entitate nozologică negată de anglosaxoni și nordici), este fibroza congestivă primară a splinei (adică scleroza progresivă a tuturor elementelor anatomice ale organului, care duce la pancitopenie și ciroză hepatică secundară). Evoluează în trei stadii:

I. Splenomegalie cu mono, bi sau pancitopenie;

II. Splenohepatomegalie cu pancitopenie și semne clinice și paraclinice de insuficiență hepatică progresivă;

III. Ciroză hepatică cu hipertensiune portală și ascită, însoțită de splenomegalie și pancitopenie.

2. Hipersplenismele secundare sau sindroamele bantiene, includ citopenii de origine splenopatică, în care splina este sediul unei afecțiuni identificabile etiologic, cum ar fi: hepatita cronică, tbc sau luesul splenic, sarcoamele, colagenozele (LED, PAN) etc. Importanța cunoașterii sindroamelor bantiene este considerabilă pentru viitorul bolnavului: găsirea etiologiei, urmată de tratamentul adecvat, poate duce uneori la rezolvarea pur medicală (de ex. în tbc. splenic), fără a se recurge la tratament chirurgical. În tabelul XVI sînt specificate afecțiunile care pot da hipersplenism secundar, în primul rînd prin volumul foarte crescut al splinei.

De remarcat însă că actualmente distincția dintre hipersplenismul primar și cel secundar este tot mai mult părăsită, toate hipersplenismele pîrînd a fi secundare.

Tabelul XVI Afecțiuni care pot da hipersplenism
secundar (după Begemann, 1978, modificat)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. <u>Boli inflamatorii:</u><ol style="list-style-type: none">a) Infecții acute (hepatita virală, mononucleoza infecțioasă, endocardita bacteriană etc.);b) Infecții cronice (tbc, lues, malarie, bruceloză etc);c) Boli ale mezenchimului (LED, poliartrita reumatoidă, etc.);d) Sarcoidoză.2. <u>Boli neoplazice și mieloproliferative:</u> boala Hodgkin, sarcoame, leucemii (mai ales LGC, LLC), osteomielofibroza.3. <u>Boli de teaurizare:</u> boala Gaucher, boala Niemann-Pick, boala Letterer-Christian.4. <u>Anemii hemolitice cronice:</u><ol style="list-style-type: none">a) Corpusculare: mai ales sferocitoza, eliptocitoza;b) Hemoglobinopatii: talasemie, drepanocitoză;c) Enzimopatii: mai ales carența de piruvatkinază.5. <u>Splenopatii cronice:</u> ciroză hepatică, tromboză sau compresie portală sau a venelor splenice. |
|--|

Mai trebuie de adăugat că, în afară de criteriul citopeniei, alte două elemente intră în definiția hipersplenismului:

- a) hemodiluția, care este proporțională cu hipertrofia splinei și care majorează o anemie adevărată sau crează "anemia";
- b) hipertensiunea portală, care apare, ca și hemodiluția, când volumul splinei este important, și se explică, printr-o creștere a fluxului sanghin splenic, care poate atinge 55% din debitul cardiac.

Tratament. Scoaterea splinei constituie tratamentul radical al hipersplenismului, exceptând cazurile rezolvabile medical. Indicația de splenectomie necesită: ficat intact, absența hipertensiunii portale, măduvă osoasă activă.

Tratamentul medical se adresează:

1. cauzei: tbc, lues, boala Hodgkin, endocardită etc. O tbc splenică (sau gangliosplenică) poate fi vindecată cu tuberculoostatice; consecutiv dispar și citopeniile;
2. factorului imunologic. În caz de prezență de anticorpi (test Coombs pozitiv) se va administra prednison 1 mg/kg/

zi. În caz de lipsă de răspuns și sechestrare splenică semnificativă, se va recurge la splenectomie.

Hipospelenismul (și asplenismul). Înseamnă scăderea capacității funcționale a splinei, cu nivelare între măduve osoase și sângele periferic. Lipsind funcția frenatoare a splinei exercitată asupra maturării și diapedezei, se ajunge la trecerea elementelor imature în sângele periferic, unde găsim corpi Jolly, prin denuclearea defectuoasă a globulelor roșii. Cifrele elementelor sanghine sînt crescute: pluricitemie cu eritremie, hiperleucocitoză, hiperplachetoză. Se creștea pericolul trombozelor în diverse teritorii ale economiei.

Tratamentul este dificil. Se vor administra antiagregante plachetare în tratament cronic (Aspirină 0,50 g asociată cu Persantin 150 mg/zi) cît timp plachetele și globulele roșii sînt crescute. Tratamentul hiperplachetoziei, care este cea mai trombogenă, se va efectua cu hidroxycarbamidă (Hidroxiuree, Hydrea) 1,5 -2,5 g/24 h : acțiune rapidă, în cîteva zile; după normalizarea numărului de plachete, se va administra o doză de întreținere de 1-2 g/săptămînă, dar uneori sînt suficiente numai 250 mg/săptămînă.

SINDROAMELE HEMORAGICE

Hemostaza, asigură prevenirea și controlul hemoragiei. Ea angajează un mecanism complex de reacții și interacții la care participă factori vasculari, plachetari și plasmatici. În mod schematic, hemostaza se desfășoară în trei etape: hemostaza primară (timpul vascular + plachetar, denumită și timpul endotelioplachetar), coagularea (timpul plasmatic denumit și hemostază secundară sau definitivă) și fibrinoliza.

1. Hemostaza primară sau provizorie duce la formarea așa numitului dop plachetar care oprește sîngerarea în vasul lezat. Ea cuprinde un moment vascular care constă din vasoconstricția reflexă, tranzitorie, a vasului lezat și o succesiune de momente plachetare: adeziunea plachetelor pe fibrele de collagen subendoteliale denudate de la nivelul plăgii vasculare, agregarea reversibilă declanșată de ADP eliberat din plachete (fenomenul de "release") și apoi agregarea ireversibilă completată cu metamorfoza viscoasă a plachetelor. Timpul endotelioplachetar duce la alcătuirea trombusului alb (dopul plachetar).

2. Coagularea: constă în formarea unei rețele de fibrină, care consolidează și reorganizează dopul hemostatic plachetar pentru a ajunge la formarea trombusului roșu sau cheag (hemostaza definitivă sau secundară).

Coagularea implică intervenția a 13 factori și se petrece în 3 etape:

- I - formarea tromboplastinei active (pe cale intrinsecă sau extrinsecă);
- II - formarea trombinei din protrombină sub acțiunea tromboplastinei;
- III - formarea fibrinei din fibrinogen sub acțiunea trombinei.

3. Fibrinoliza este procesul de liză care urmează coagulării și care constă din distrugerea cheagului, adică a fibrinei. Procesul este efectuat de către o enzimă proteolitică de-

numită plasmină, absentă în plasmă în mod normal și care se formează dintr-un precursor plasmatic inactiv, plasminogenul (sub acțiunea unor activatori tisulari și plasmatici) /

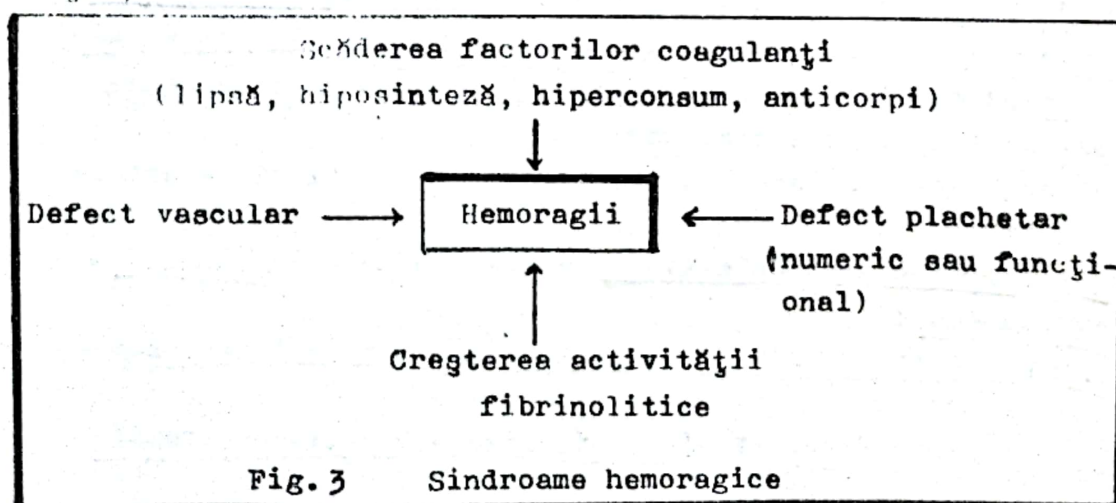
In rezumat, pentru o hemostază eficientă este nevoie ca:

- 1 - peretele vascular să aibă o rezistență și contractilitate normale;
- 2 - mecanismul trombocitar să funcționeze normal;
- 3 - componenții coagulării să nu prezinte modificări cantitative;
- 4 - reacțiile antagoniste ale sistemului fibrinolitic trebuie să fie în echilibru în plasmă și activitatea litică limitată la dizolvarea intravasculară a fibrinei după formarea ei.

O creștere sau o diminuare a unora dintre acești parametri, prin diverse procese patologice, duc fie la predispoziție la hemoragii (diateză hemoragică), fie la coagulare intravasculară și tromboză (diateză trombotică), fie atunci când coagularea intravasculară este diseminată și antrenează hemoragii prin consum al factorilor hemostazei, la tromboză hemoragică.

Sindroamele hemoragice care vor fi studiate în continuare pot fi datorite (fig. 3):

a) unui defect vascular: creșterea fragilității și permeabilității vasculare; scăderea elasticității și contractilității;



b) unei disfuncții plachetare: trombocitopenie (foarte

rar trombocitemie); trombastenii (de obicei defect de agregabilitate); trombopatie (reducerea factorului 3 plachetar);

c) unei tulburări a coagulării: lipsa sau diminuarea factorilor procoagulanți (anomalie ereditară sau dobândită sau posttratament cumarinic); consum de factori (coagulare intravasculară diseminată); creșterea activității fibrinolitice (hiperplasminemie); prezența de anticoagulanți circulanți, care pot fi naturali (fiziologici) sau patologici (autoanticorpi împotriva factorilor coagulării după transfuzii la bolnavi cu deficiență ereditară a factorilor).

SINDROAME HEMORAGICE DE ORIGINE VASCULARA (VASOPATII HEMORAGICE)

Definiție. Vasopatiile hemoragice sînt boli determinate de un defect funcțional sau organic al peretelui vascular. Ele pot fi primitive sau secundare. Alterarea vasculară poate avea origine constituțională, și în acest caz este permanentă, sau dobândită, astfel că evoluează în episod unic sau în pusee repetate.

Vasopatiile constituționale sînt rare, cea mai frecvență fiind telangiectazia Rendu Osler. Printre vasopatiile hemoragice dobândite, cele mai frecvente sînt cele imunologice. Mecanismul lor ar fi următorul: un antigen de tipul IgE determină o agregare a plachetelor; plachetele agregate eliberează amine vasopresoare care provoacă o creștere a permeabilității vasculare; aceasta favorizează depunerea de mari complexe imune antigen-anticorp pe endoteliul vascular; leziunile produse de aceste complexe agravează anatomopatologic permeabilizarea pur funcțională inițiată de aminele vasopresoare.

În tabelul XVII redăm clasificarea vasopatiilor hemoragice. În cele ce urmează vor fi abordate însă numai vasopatiile întâlnite frecvent în clinică.

Tabelul XVII Clasificatia sindroamelor hemoragice
de origine vasculară

I. Sindroame hemoragice prin anomalii limitate ale peretelui vascular: telangiectazia hemoragică ereditară (Rendu-Osler); telangiectazia capilară cu ataxie și infecție pulmonară; angiomatoza retinei (Hippel-Lindau); leptomeningoza hemoragică internă (Catel); hematomul paroxistic al mîinii; angiokeratoma corporis diffusum universalis.

II. Sindroame prin creșterea permeabilității capilare: scorbutul.

III. Sindroame datorită alterării rezistenței capilarelor:

a) Prin fragilitate capilară constituțională: sindromul Soulier; sindromul Ehlers-Danlos; pseudohemofilia; maladia lui Marfan.

b) Prin fragilitate capilară dobîndită:

- în cadrul unei afecțiuni generale (diabet, uremie, hipertensiune arterială, cașexie, afecțiuni hepatice);

- prin creșterea izolată a fragilității capilare, fără context patologic (purpura simplex, purpura senilă, purpura ortostatică, purpura mecanică, purpura factice, purpura prin tulburări neurovasculare, purpura psihogenă a istericilor).

IV. Sindroame datorită unei agresiuni la nivelul peretelui vascular:

a) Prin agresiune directă: purpura infecțioasă (provocată de agenți sau toxinele lor); purpura prin exces de histamină; purpura prin microembolii tumorale;

b) Prin agresiune imunologică: purpura reumatoidă Schönlein-Henoch; purpura din periarterita nodoasă; angeitele alergoide diseminate; purpura medicamentoase; purpura prin autoimunizare eritrocitară; purpura prin autoimunizare la ADN; hemosideroza pulmonară idiopatică; purpura hiperimunoglobulinemică.

V. Sindroame hemoragice de origine hormonală: menstrre vicariante; hipertiroidie; hipercorticism; tratament cu ACTH

sau cortizon.

VI. Purpure dermatologice: maladia lui Schamberg; purpura i-nelară telangiectazică a lui Majocchi; dermatita pigmentară cu lichenificare; angiomul serpiginos.

I. Sindroame hemoragice prin anomalii histologice limitate ale peretelui vascular.

Telangiectazia hemoragică ereditară (boala Rendu-Osler).

Definiție. Afecțiune congenitală (apare la ambele sexe) datorită unei distrofii a capilarelor, cu topografie particulară.

Diagnosticul se pune pe triada clinică: caracterul ereditar, prezența telangiectaziilor și tendința la sîngerare.

Boala evoluează în două faze: o primă perioadă, hemoragică pură, se manifestă de obicei în adolescență prin epistaxi-suri izolate, care tind să devină tot mai frecvente și mai a-bundente; în faza doua, către 20-30 de ani, sau mai tîrziu, apar telangiectaziile cutanate și mucoase. Acestea sînt reprezentate de pete roșietice strict delimitate, rotunjite și proeminente, corespunzînd unui ghem vascular de mărimea unui cap de bold, bob de mei sau lînte și constituit dintr-o rețea foarte strînsă de capilare sau varicozități fine.

Telangiectaziile au sedii elective: cel mai frecvent se lo-calizează la nivelul mucoasei nazale și pielea obrazilor. Alte localizări: în jurul buzelor, vîrful nasului, frunte, pleoape, bărbie, extremitatea degetelor; de asemeni mucoasa bucală (bu-ze, sub limbă, fața internă a obrazilor, gingii, vîlul palatin, faringe). Dintre localizările accesibile unei explorări instru-mentale se numără: laringele, brongiile, stomacul, rectul, sfe-ra genitală. Telangiectazii se pot găsi însă și pe intestin, căile urinare, creier, punînd probleme dificile de diagnostic.

Fact esențial: testele de hemostază și ale coagulării pre-cum și proba Rumpell-Leede sînt nemodificate. Niciodată nu se observă peteșii, echimoze sau sindrom hemoragic generalizat.

Evoluția bolii se etalează pe zeci de ani, unele cazuri depășind 70 de ani. Moartea poate surveni printr-o hemoragie

cataclismică sau printr-o anemie refractară.

Tratament. Pentru sîngerările cu punct de plecare abordabil se aplică tratament local. Epistaxisul se va trata cu EACA în spray sau prin tamponare de gelatină impregnate cu trombină, sau prin metoda compresivă cu ajutorul unor balonase care se umflă cu aer. Cauterizarea chimică sau electrică și roentgen-terapia, deși au unii adepți, în genere nu sînt recomandate.

Tratamentul cu hormoni sexuali a dus la unele rezultate, explicate prin îngroșarea epiteliului: la femei se administrează 0,25-1 mg etinilestradiol; la bărbați se asociază metiltestosteron 5 mg/zi, pentru a evita efectele feminizante. S-au mai încercat doze mari de rutin sau vit.C. Anemia se va trata cu preparate de fier. Excizie chirurgicală în caz de telangiectazii limitate. Dermatoplastie septală în epistaxisul rebel.

II. Sindroame hemoragice prin creșterea permeabilității capilare. Scorbutul (Avitaminoza C).

Cunoscut încă din anul 1000 de către Wikingi și descris inițial sub numele de "morbus saxonicus", frecvent într-o lungă perioadă a istoriei, scorbutul în forma sa clasică a devenit astăzi foarte rar. Formele fruste se mai întîlnesc însă sporadic.

Se datorește carenței în vitamina C. Acidul ascorbic este esențial pentru sinteza cimentului intercelular din peretele vascular. Boala este ușor de recunoscut la adult cînd se asociază trei elemente: noțiunea de carență în crudități, o gingivită hemoragică și peteșii cu sediul perifolicular, predominînd la membrele inferioare. Semnul garoului este intens pozitiv.

Diagnosticul în practică se pune prin răspunsul prompt al tulburărilor la administrarea de acid ascorbic (1 g/zi sau mai mult), care corectează nu numai permeabilitatea capilară, dar și tulburările trombocitare.

Importantă în clinică este recunoașterea stărilor de hipovitaminoză. Apariția în cursul primăverii a unor fenomene ca: stare marcată de astenie, tendință la infecții, sîngerări gingivale la periaj, număr crescut de carii dentare, corespunzătoare de obicei unei carențe în vitamina C. Răspunsul la tratament atestă originea carențială a tulburărilor respective.

III. Sindroame datorite alterării rezistenței capilarelor.

Pot fi datorite unei fragilități vasculare constituționale sau dobândite. Dintre sindroamele hemoragice prin fragilitate vasculară constituțională, ne vom opri asupra bolii Marfan.

Boala lui Marfan este o displazie ereditară a țesutului mezenchimal (hiperlaxitate ligamentară articulară), comportînd și anomalii osoase: torace excavat, dolico sternomegalie, arahnodactilie etc., precum și luxația cristalinului și dilatarea aortei și arterei pulmonare. Sîngerările care se produc după traumatisme ușoare, se datoresc fragilității vaselor, consecutiv anomaliilor structurilor lor conjunctive. Identificarea în urină de hidroxiprolină (substanță aparținînd exclusiv țesutului mezenchimal) constituie un foarte util mijloc diagnostic. Diagnosticarea precoce a afecțiunii are dublu interes: intervenția în timp util asupra unui eventual anevrism cu tendință la disecare, iar pe de altă parte necesitatea sfatului genetic prenupțial, boala fiind ereditară.

Sindroame hemoragice prin fragilitate capilară dobîndită.

Apar în cadrul unei afecțiuni sau fără un context patologic.

1. Purpure secundare unei anumite afecțiuni: fragilitatea capilară a diabeticilor se adaugă leziunilor difuze de arterită; la hipertensivi și ateromatoși ea favorizează hemoragiile cerebrale și oculare și se manifestă în forma sa cea mai simplă prin hemoragii cutanate punctiforme. Fragilitatea capilară a uremicilor apare în absența hipertensiunii arteriale, la valori ale azotemiei depășind 1,6 g/l.

2. Cresterea izolată a fragilității capilare, neînsoțită de un context patologic, poate determina unele forme de purpură: purpura simplex, care se manifestă sub aspectul unor pete purpurice izolate apărînd pe tegumente la femei, mai cu seamă în perioada premenstruală; purpura senilă apare pe fondul unei atrofii cutanate și se observă pe dosul mîinilor și antebrațelor sub formă de pete echimotice; purpura ortostatică, care apare de asemeni la persoanele mai în vîrstă; purpura mecanică ce apare după contracții musculare mai intense, chinte de tuse, vărsături.

Aceste purpure nu necesită tratament.

IV. Sindroame hemoragice datorită unei agresiuni la nivelul peretelui vasului. Se disting două grupe: prin agresiune directă și prin agresiune imunologică.

a) Sindroame hemoragice prin agresiune vasculară directă pot fi realizate de agenți microbieni, factori toxici, microembolii tumorale sau prin exces de histamină. Cea mai importantă este:

Purpura infecțioasă. Se explică prin leziuni vasculare provocate fie de germeni în cauză (rugeolă, scarlatină, tifos), fie de toxinele lor, ca în septicemii, mai ales pneumococică, endocardita Osler, meningococcemii, difterie.

Un aspect particular al purpurei infecțioase îl constituie purpura fulminans, care atinge exclusiv copilul și care cuprinde două entități: sindromul Waterhouse-Friderichsen și purpura fulminans Henoch.

a) Sindromul Waterhouse-Friderichsen se întâlnește în septicemii cu germeni gramnegativi (meningococul), precum și grampozitivi, care evoluează cu exotoxine. Are o evoluție supracută foarte gravă: pe de o parte, hemoragii manifestate prin echimoze întinse și confluențe, atingând mai ales membrele și asociate cu peteșii, iar de pe altă parte, instalarea unei insuficiențe suprarenale acute (consecutiv hemoragiilor și emboliilor microbiene din glandele suprarenale), ducând la un colaps vascular brutal, de obicei fatal.

b) Purpura fulminans, apare mai ales după infecții streptococice și comportă hemoragii difuze pe mucoase și tegumente, care se instalează fulgerător, în 24-48 de ore sau mai puțin.

Tratament. În ambele afecțiuni, în geneza hemoragiilor intră și procese complexe de CIVD declanșate de întinsele leziuni ale endoteliului vascular. De aceea, alături de antibiotice, corticoterapie și transfuzii, măsuri care trebuie instituite cât mai prompt cu putință, numeroși autori asociază și heparina, scăderea trombocitelor fiind semnul capital care indică intervenția unei coagulări intravasculare (vezi capitolul respectiv).

Tot la acest capitol amintim și purpura vasculară prin agresiune exersată de unele medicamente ca aur, arsenic, sul-

famide, streptomycină. Purpura este petegială, mai ales pe membre.

B) Sindroame hemoragice prin agresiune vasculară imunologică. Ne vom opri asupra a trei forme: purpura Schönlein-Henoch, purpurele alergice medicamentoase și purpura hiperimunoglobulinemică.

A. Purpura reumatoidă Schönlein-Henoch.

Definiție: purpură vasculară consecutivă unui conflict imunologic cu punct de atac-endoteliul vascular.

Diagnostic clinic: găsim tetrada:

1 - purpura cutanată: apare simetric pe fețele de extensie ale membrelor, cuprinzând elemente maculopapuloase, deci în relief (în purpura trombocitopenică elementele sînt exclusiv maculare), și au un colorit roșu-viu (în trombocitopenie sînt violacee sau roșu-închis); se pot adăuga leziuni de tip alergic (urticarie, edem Quincke, erupții eritematoase); semne negative: absența echimozelor și absența hemoragiilor mucoase (epistaxis, gingivoragii); purpura se accentuează sau se reproduce în ortostatism;

2 - sindromul articular: dureri, tumefacție, căldură locală, la una sau mai multe articulații;

3 - sindromul abdominal: dureri, de la intensități minore pînă la aspect de abdomen acut, grețuri, melenă, mai rar hematemeză;

4 - sindromul renal: hematurie, albuminurie discretă; alteori glomerulonefrită difuză cu insuficiență renală.

+ Se adăugă stare subfebrilă. Absența adeno- și splenomegaliei.

Asocierea purpurei cutanate cu sindromul articular alcătuiește sindromul Schönlein; asocierea purpurei cutanate cu sindromul digestiv alcătuiește sindromul Henoch. Atingerea renală poate apărea în amîndouă variantele. Cînd sînt reunite toate patru atingeri sau trei din ele, se vorbește de sindromul Schönlein-Henoch.

Examene paraclinice: semn negativ esențial: absența oricărei modificări a hemostazei; singurul test pozitiv este semnul Rumpell-Leede (semnul garoului).

Etiologie. Intervin: factori infecțioși, mai ales strep-

tococul hemolitic, în 70-100% din cazuri existînd o infecție respiratorie superioară, mai ales angină; factori alergici: alimentari, medicamente (chinină, salicilice, beladonă, seruri, vaccinuri).

Diagnostic diferențial:

- 1- purpura trombocitopenică (trombocitopenie, localizarea și aspectul diferit al purpurei);
- 2- purpura hiperimunoglobulinemică Waldenström; similitudine clinică importantă cu sindromul SH; proteinograma găsește însă un procent foarte ridicat, de 50-60%, gammaglobuline (IgM).

Tratament. În afară de repaos la pat, se prescrie regim alimentar lipsit de factori susceptibili de a declanșa conflicte alergice, se administrează vitaminele C/PP și antibiotice în caz de infecții. Antihistaminicele sînt fără efect. Tratamentul de elecție sînt corticoizii, cu efect mai ales asupra leziunilor articulare și edemelor care regresează în 2-3 zile. Corticoterapia este indicată mai ales în formele severe, prelungite sau cu recăderi. Se administrează prednison, începînd cu 30-50 mg/zi, timp de 2-3 săptămîni.

Avînd în vedere că sindromul SH tinde să recidiveze, o anamneză amănunțită va încerca să decелеze eventuale sensibilizări alimentare sau medicamentoase, precum și focarele de infecție, a căror asanare trebuie făcută sub antibiotice, ținînd însă seama de posibilitatea expunerii la accidente anafilactice.

B. Purpurele alergice medicamentoase duc de obicei la exantheme urticariene, papuloase, pruriginoase, care se pot imbi-
ba hemoragic, astfel că iau naștere pete purpurice, fără ca la producerea acestei purpure să participe scăderea concomiten-
tă a numărului de plachete. Medicații incriminate: chinină, pi-
ramidon, fenacetină, salicilice, iod, sedormid, barbiturice, beladona.

C. Purpura hiperimunoglobulinemică primitivă (boala Walden-
ström). Este o purpura vasculară autoimună însoțită de mani-
festări articulare și vasomotorii.

Tablou clinic. Simptomatologia bolii cuprinde: a) purpu-
ra cutanată petegială și echimoze debutînd în 1/3 inferioară
a gambelor cu extindere posibilă în 1/2 inferioară a corpului;

b) manifestări articulare, survin în 20-100% din cazuri, sub formă de simple artralгии, uneori însoțite de edem; sînt afectate mai ales articulațiile tibio-tarsiene, mai rar genunchii sau pumnii; uneori manifestări poliarticulare; c) adenopatii, survin în 10-30% din cazuri, mult mai rar splenomegalie moderată.

Tablou biologic. În frotiul medular (precum și în ganglioni) găsim proliferarea de celule limfoplasmocitare (secretaute de Ig) care trec și cresc progresiv în sângele periferic. VSH este foarte crescută ca în orice diaglobulinemie. Proteinograma arată o gamaglobulinemie foarte marcată (chiar 60%), iar imunoelectroforeza precizează că este vorba de o creștere a IgM cu valori de peste 30-50 mg/ml.

Prezența de anticorpi-antigama G este specifică acestui sindrom; la ultracentrifugare ei dau complexe de sedimentare între 17-19 unități Svedberg.

Confuzia cu un mielom (plasmocitom) se îndepărtează prin proliferarea medulară plasmocitară de tip malign în această afecțiune, la care se adaugă prezența de geode osoase și creșterea de IgG sau a IgA.

Tratament. În afară de repaosul la pat se face cortico-terapie: prednison 1 mg/kg/zi, care duce la regresarea purpurei și a manifestărilor articulare; de asemenea: cloramfen 4-6 mg/zi timp de 1-3 luni; hidroxiclorochinul 500 mg/zi, timp de 6 luni pînă la 5 ani. PCH

V. Sindroame hemoragice de origine hormonală.

1) Menstrele vicariante, sau compensatorii, sînt diateze hemoragice care înlocuiesc total sau parțial sîngerările catameniale. Pot fi reprezentate de epistaxisuri, hemoptizii, mai rar sîngerări oculare sau otoragii. Sîngerările pot fi prevenite prin administrarea de propionat de testosteron timp de 3 zile cu o săptămîină înainte de ciclul menstrual și o fiolă de metiltestosteron la o săptămîină după ciclul menstrual.

2) Tratamentul îndelungat cu ACTH sau cortizon poate provoca o purpură de natură scorbutică prin epuizarea acidului ascorbic din suprarenale și din alte țesuturi. Se produc echimoze, mai ales pe antebrațe.

Tratamentul general al sindroamelor hemoragice de origine vasculară.

În afară de unele tratamente adecvate anumitor forme de vasopatii hemoragice, în terapia generală a purpurilor pur vasculare s-au preconizat unele medicații generale care cresc rezistența endoteliului vascular, precum: vitamina C, vitamina P, Doxium (dobesilat de calciu), Difrarel (antocianozide din Vaccinium myrtillus). O acțiune sigură asupra puseelor evolutive o exercită corticoterapia. Uneori ar duce chiar la vindecare. Ipoteză că fragilitatea vasculară din purpura alergică s-ar datora unei agresiuni asupra peretelui vascular datorită activării plasminei, a dus la utilizarea acidului epsilon-aminocaproic.

Desigur, se vor elimina, după o explorare foarte atentă, factorii cauzali, precum infecțiile de focar, alimentele sau medicamentele alergizante etc. Pe de altă parte, în aplicarea tratamentului se vor evita substanțele sensibilizante ca: sulfamidele, unele antibiotice etc.

BOLI HEMORAGICE DE ORIGINE PLACHETARA

Afectarea plachetară, capabilă să ducă la hemoragii, poate fi de ordin cantitativ: plachetopenii (mult mai rar trombocitemii), sau de ordin calitativ, în sensul perturbării uneia sau mai multor funcții ale plachetelor: trombocitopatii.

PURPURELE TROMBOCITOPENICE

Lipsa de plachete constituie cauza cea mai frecventă a extravazării spontane a hematiilor în derm, adică a purpuri.

Purpurele trombocitopenice pot fi purpure simple, când afectează numai tegumentul (echimoze, peteșii, vibicții) sau pot fi purpure hemoragice când purpura cutanată se asociază cu hemoragii mucoase (epistaxis, gingivoragii, menoragii) sau viscerale (digestive, renale, oculare, cerebro-meningee etc.).

Examele paraclinice în purpurele trombocitopenice arată:

- 1-plachetopenie, de obicei sub 50.000/mm³;
- 2-prelungirea timpului de sîngerare; TSP
- 3-iretractilitatea cheagului;
- 4-testul de fragilitate vasculară (testul Rumpell-Leede) pozitiv.

Clasificarea trombocitopeniilor

Se disting două grupe mari: plachetopenii centrale prin tulburarea producerii medulo-osoase (deci hipo- sau amegacariocitare) și trombocitopenii periferice, prin exces de distrugere la nivel periferic: în aceste cazuri, numărul de megacariocite medulare este normal sau crescut. Primele pot fi congenitale sau dobîndite, ultimele sînt numai dobîndite.

Tabelul XVIII

Clasificarea trombocitopeniilor

I.-Trombocitopenii prin defect de producere (hipo- sau amegacariocitare):

A.-Pure:

1.-Congenitale și/sau ereditare: 1) sindromul May-Hegglin; 2) sindromul Aldrich-Wiscott; 3) purpura trombocitopenică asociată cu malformații osoase sau cardiace; 4) deficit de trombopoietină; 5) trombocitopenii izolate congenitale și familiale; 6) leucemie congenitală;

2.-Trombocitopenii neonatale (TNN):

a.-Infecțioase: bacteriene (septicemii); lues congenital; virale: boala incluziunilor citomegalice, herpes, rușeolă, parotidită virală, hepatită epidemică, rușeolă, varicelă; parazitară (toxoplasmoza congenitală);

b.-Toxică medicamentoasă (după clorotiazidă consumată de mamă);

3.-Amegacariocitoza ciclică;

4.-Trombocitopenii pure la adult (Ereditare? Dobîndite?)

5.-Aplazie megacariocitară imunologică de origine infecțioasă;

6.-Hipoplazie medulară selectivă idiopatică;

7.-Trombocitopenii precedînd o leucemie sau boală Hodgkin.

B. Asociate

1. Insuficiența medulară idiopatică globală
2. Factori agresivi medulari: raze X, izotopi radioactivi; medicamente citotoxice, metale grele; insecticide ca DDT; coloranți chimici și organici.
3. Deficite nutriționale (anemie pernicioasă, scorbut)
4. Procese proliferative substitutive medulo-osoase: leucemii; limfoame maligne; osteomielifibroză; tezaurismoze; afecțiuni granulomatoase (tbc, sarcoidoză); metastaze carcinomatoase.

II. Trombocitopenii prin exces de distrugere (Megacariocitele medulare numeric normale sau crescute).

1. Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI): acute, cronice, neonatale.
2. Purpure trombocitopenice secundare
 - a) Infecțioase (virotice, bacteriene)
 - b) Toxice: exogene (alcoolism, medicamente); endogene (uremie, tireotoxicoză).
 - c) Mecanice: operații pe cord deschis cu circulație extracorporeală; arsuri întinse și grave.
 - d) Imunologice: medicamentoase; infecțioase, virotice; LED; posttransfuzionale.
 - e) Hipersplenism (vezi subiectul): splenomegalia congestivă a hipertensiunii portale din ciroze și anomalii congenitale sau dobândite ale sistemului port; tromboze și stenoze ale venei splenice; Boala Gaucher; tbc și sarcoidoză splenică; colagenoze (RAA, LED, sindromul Felty).
 - f) Sindroame de consum: coagularea intravasculară disseminată; hemangioame.
 - g) Ictere hemolitice dobândite: purpura trombotică trombocitopenică (sindromul Moschowitz); sindromul ureo-hemolitic (sindromul Evans)

I. TROMBOCITOPENII PRIN DEFECT DE PRODUCERE (CENTRALE)

Trombocitopeniile prin tulburarea producerii medulare, adică prin scăderea mai mult sau mai puțin importantă a numărului de megacariocite, sînt de cele mai multe ori asociate cu anemie și/sau leucopenie. Există însă și un număr de cazuri în

care atingerea plachetară este solitară. Se întâlnește mai ales la copil, la care sînt de origine genetică.

A. Trombocitopenii pure prin defect de producere

Defectul de producere se poate diagnostica prin trei metode: examenul măduvei osoase (bogația în megacariocite, raportul elementelor pe megacariogramă, aspect morfologic al megacariocitelor), studiul duratei de viață a plachetelor cu radiocrom, măsurarea directă a producției plachetare (cu ajutorul ^{75}Se -Metionină).

Cele trei tehnici permit diagnosticul diferențial astfel: în purpura trombocitopenică idiopatică de origine periferică măduva osoasă este bogată și durata de viață a plachetelor este diminuată. În deficitul de producere m.o. este săracă, iar durata de viață a plachetelor este normală.

1. Trombocitopenii congenitale

a) Sindromul May-Hegglin cuprinde: o trombocitopenie între 30.000-150.000 cu plachete gigante și corpi Döhle în polinuclearele neutrofile, megacariocitele în număr normal, dar cu anomalii morfologice; anomalia este bine tolerată.

b) Sindromul Aldrich Wiscott are trei semne principale: trombocitopenie, sub 50.000/mm³, infecții repetate și leziuni cutanate eczematiforme.

Prognosticul este sever datorită infecțiilor, hemoragiilor și apariția uneori de tumori maligne.

c) Deficitul în trombopoietină: este excepțional. Se diagnostichează și tratează cu injectări masive de plasmă.

d) Purpura trombocitopenică asociată cu malformații congenitale. În afară de malformații osoase, care sînt cele mai frecvente, se pot asocia anomalii cardiace (dextrocardie, tetralogia Fallot) sau renale. În m.o. megacariocitele sînt foarte diminuate sau chiar absente; plachetopenie sub 40.000; sîngerări severe. Prognosticul este grav, supraviețuirile peste trei ani fiind rare.

2. Trombocitopenii neonatale prin defect de producere

Pot fi datorite unor cauze infecțioase (septicemii, lues congenital), virotice (rubeolă, rușeolă, varicelă, oreion, herpes, hepatită virală). De asemenea administrarea de clorotiazidă unei gravide în cursul ultimei luni de sarcină, poate determina o plachetopenie, fără gravitate, reversibilă.

3. Trombocitopenia sau amegacariocitoza ciclică. Foarte rară. Se caracterizează prin cicluri repetate de hipomegacariocitoză tranzitorie cu plachetopenie. Mecanism necunoscut. Aspectul clinic similar bolii Werlhof. Corticoterapia poate ameliora puseele hemoragice acute.

4. Trombocitopeniile precedind o hemopatie malignă.

Există plachetopenii care pot apărea cu ani de zile înainte de instalarea unei leucemii acute sau a unei boli Hodgkin. Evoluază în trei stadii: a) o perioadă de plachetopenie în jur de 30.000/mm³ cu hemoragii importante și durând între 6-24 luni; b) o perioadă de vindecare aparentă (legată de corticoterapie, splenectomie sau spontană), care poate dura până la 2 ani; c) în sfârșit, urmează perioada leucemică (leucemie acută mieloblastică) sau o boală Hodgkin.

B. Trombocitopenii prin defect de producere, asociate

1. Insuficiențe medulare disociate sau globale idiopatice (vezi insuficiența meduloasă).

2. Factori agresivi medulari. Diverși agenți fizici, chimici sau medicamentoși pot determina plachetopenii prin agresiune directă asupra măduvei osoase ducând la hipoplazie sau aplazie de obicei globală, în rare cazuri însă predominant sau exclusiv megacariocitară. Printre aceștia se numără: agenți fizici: raze X, izotopi radioactivi; agenți chimici: DDT, arsenic, coloranți, benzol; medicamente: cloramfenicol, fenilbutazonă, preparate organice de arsenic, aurul, azotiperita, substanțe alchilante, sulfonamide, antimetabolite (6-MP etc), tiosemicarbazonele, antitirodiencele, antihistaminicele.

Tratament: corticoizi, transfuzii de plachete, DMP sau BAL în intoxicații cu metale grele.

3. Procese proliferative substitutive medulo-osoase.

În leucemiile acute plachetopenia se datorește procesului proliferativ invadant. La acesta se adaugă în LLC un proces imunologic analog anemiei hemolitice; în LLC purpura trombocitopenică reprezintă o manifestare finală. În limfoamele maligne hodgkiniene și nehodgkiniene purpura trombocitopenică poate constitui de asemenea o complicație finală. Și alte procese proliferative medulare pot provoca plachetopenii hi-

po sau amegacariocitare: osteomielofibroza, tbc și sarcoidoza boala Gaucher, metastazele carcinomatoase osteotrope (cc. bronșic, mamă, prostată).

Tratamentul trombocitopeniilor din procesele infiltrative substitutive medulo-osoase este cel al bolii de bază. Dacă plachetopenia nu se ameliorează prin tratamentul cauzal, splenectomia poate aduce ameliorări durabile. Doar și col. obțin 85% ameliorări prin splenectomie în leucemii, tbc, LED, sarcoidoză.

II. TROMBOCITOPENII PRIN EXCES DE DISTRUGERE (PERIFERICE)

Ocupă procentul cel mai mare al purpurelor trombocitopenice. Există forme idiopatice și forme secundare.

A. Purpura trombocitopenică idiopatică (PTI)

Denumită și boala Werlhof, PTI comportă:

- a) manifestări hemoragice cutaneo-mucoase și viscerale;
- b) trombocitopenie sub 100.000/mm³;
- c) număr normal sau crescut de megacariocite în măduvă;
- d) absența unei cauze evidente care să explice plachetopenia.

Se distinge o formă acută și una cronică. Totuși nu putem ști întotdeauna dacă o PTI așa zisă acută nu este în realitate un puseu acut în cursul unei PTI cronice.

Diagnostic.

a) Purpura trombocitopenică acută (1/3 din cazuri de PTI). Predomină la copii și la tineri. Debutează de obicei dramatic, în plină sănătate, cu sîngerări cutanate (echimoze, peteșii), afectînd orice regiune a tegumentului, dar mai ales membrele inferioare. Se adaugă apoi gingivoragii și epistaxiuri, hemoragii genitale. În cazuri foarte grave hemoragiile pot avea cel mai variat sediu: digestive, oculare, meningeale, cerebrale etc. Nu se observă niciodată hemartroze sau hemoame intramusculare. Splenomegalia este minoră și apare la 5-10% din cazuri.

Hematologic se constată o plachetopenie severă pînă la dispariția completă a trombocitelor de pe frotiurile periferice. Sub 50.000 de plachete, timpul de sîngerare, retractoria

cheagului, semnul Rumpell-Leede sînt constant modificate. În măduva osoasă numărul megacariocitelor este normal sau crescut. Uneori megacariograma este deviată la stînga cu predominanța formelor bazofile și imature și scăderea pînă la absență a megacariocitelor plachetogene.

Evoluție și prognostic. Majoritatea PTI acute au o evoluție scurtă cu vindecare spontană în 1-8 săptămîni. Un număr redus de cazuri se vindecă după 3-4 luni, altele în mai puțin de un an. Deși rare, recăderile pot reapare oricînd. Cazurile cu evoluție de peste 6 luni trec în cronicitate. Există foarte rare cazuri cu evoluție fatală în cîteva zile, de obicei prin hemoragie cerebrală, mai ales la adulți.

Prognosticul PTI acute este astfel în general favorabil, boala avînd tendință la vindecare spontană care trebuie verificată cel puțin 5 ani. 20% din cazuri cronicizează.

b) Purpura trombocitopenică idiopatică cronică (2/3 din cazuri).

Este mai frecventă la adult. Are un debut mai puțin dramatic, de obicei progresiv și evoluează în pusee repetate. Netratată maladia poate dura de la cîteva luni pînă la toată viața.

Manifestările hemoragice sînt mai sărace și mai puțin importante ca în forma acută. Purpura cutanată este semnul cel mai frecvent, dar oricare din hemoragiile menționate la forma acută pot surveni izolat, mai ales menoragii.

Hematologic, între crize numărul plachetelor poate fi normal, dar de cele mai multe ori se află în jur de 100.000. În pusee coboară sub 50.000/mm³.

În PTI există o hiperdistrugere plachetară, decelabilă prin probe izotopice, durata de viață a plachetelor și sechestrarea splenică. Regulă generală: o plachetopenie importantă în care durata de viață a trombocitelor este normală sau nesemnificativ micșorată, se datorește a priori unei tulburări de producere sau unui hipersplenism și nu este vorba de o PTI.

În mod fiziologic, distrugerea are loc în ficat și splină și în mai mică măsură în plămîni. În PTI distrugerea se face în faza inițială predominant în splină; pe măsură ce afecțiunea se învechește, sechestrarea devine din ce în ce mai

mult hepatică.

Diagnosticul pozitiv al PTI, se bazează pe: sediul ubicuitar al sîngerărilor, plachetopenie cu TS prelungit, serie megacariocitară normală sau hiperplaziată, absența unei etiologii evidente, probele izotopice.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu: a) purpurele trombocitopenice periferice secundare unde găsim o cauză determinabilă (hemopatii maligne, colagenoză, intoxicații etc); b) cu plachetopenii de origine centrală, la care medulograma arată hipo sau aplazia seriei megacariocitare; c) cu purpurele vasculare (tip Schönlein-Henoch), la care numărul de trombocite este normal.

Patogenia PTI. Mecanismul plachetopeniei din PTI este autoimun declanșat de infecții bacteriene sau virotice. Autoanticorpii formați ar acționa nu numai asupra plachetelor, ci și asupra megacariocitelor, datorită unei structuri antigenice comune. Procesul autoimun ar acționa în același timp și asupra vasului.

Tratamentul PTI.

- 1. Suprimarea sau tratarea cauzei (de pildă o infecție).
- 2. Transfuzii de plachete, numai în caz de pericol vital și plachetopenie foarte scăzută; pericol de imunizare.
- 3. Prednison 0,5-2 mg/kg/zi. Corticoizii suprimă activitatea fagocitară a SRH; sinteza de anticorpi, stimulează producerea medulară de plachete și par să reducă fragilitatea capilară. Dozele mari (uneori pînă la 250 mg/zi, după Școala anglosaxonă) sînt necesare în unele cazuri în care plachetele sînt sub 10.000/mm³. Uneori plachetele cresc deabia după 2 săptămîni de tratament intensiv. Doze mari vor fi menținute mai multe săptămîni pînă se realizează o stabilizare a numărului de plachete în jur de 50.000/mm³. Dacă însă după 2-3 săptămîni ameliorarea cifrei plachetelor nu se poate menține decît cu doze masive de glucocorticoizi, se va recurge la splenectomie.
- 4. Splenectomia, indicată în cazurile rezistente la corticoterapie, îndepărtează organul cel mai important de distrugere a plachetelor și de formare a anticorpilor. Splina patologică exersează de asemeni o inhibare a măduvei hematofor-

toare. De asemenea, splenomegalia pare a influența și funcția plachetelor în sensul unei mai scăzute agregabilități, corectabilă prin splenectomie. După splenectomie plachetele cresc în primele 24 ore, sau în câteva zile; uneori după 1-2 săptămîni.

— 5. Recent s-au obținut rezultate bune cu vincristină (sau vinblastină). Se administrează 0,5-2 mg VCR la 7-10 zile, în perfuzie i.v., pînă se obține o creștere corespunzătoare a numărului de plachete (1-5 injectări). Se recurge la VCR în caz de plachetopenie refractară la prednison. VCR acționează prin paralizarea macrofagelor și astfel protejarea plachetelor de acțiunea lor fagocitantă.

— 6. Imunosupresivele. Sînt utilizate în caz de eșec sau contraindicații ale corticoterapiei și splenectomiei. Azatioprina (Imuran) este cea mai frecvent folosită. Se administrează 3 mg/kg/zi, 2-6 săptămîni sub controlul leucogramei (pentru a preîntîmpina o leucopenie gravă). Dacă cifra plachetelor nu este influențată, se renunță la tratament. În caz de răspuns favorabil, se continuă cu 1 mg/kg/zi, în tratament de întreținere. Efectul este mediocru. În schimb riscurile sînt importante: aplazii medulare, septicemii, riscuri teratogene și carcinogene. În nici un caz nu se vor da la copii.

Trombocitopeniile neonatale (TNN) imunologice

Alături de factorii infecțioși, factorii imunologici intervin cel mai frecvent în trombocitopeniile neonatale. TNN imunologice pot fi rezultatul: a) unei alo(izo)imunizări fetomaterne contra unui antigen de grup plachetar sau leucoplachetar; b) unei autoimunizări materne (mama suferă de PTI, LED); c) unei sensibilizări de tip alergic (autoimunizare alergică maternă, de pildă la chinidină).

În toate aceste forme se produce o sechestrare splenică a plachetelor sensibilizate de către anticorpi.

Diagnosticul se bazează pe prezența unei purpuri hemoragice, care apare din primele minute după naștere, sau de la prima oră pînă la 5 zile, însoțită de plachetopenie în jur de 30.000/mm³. Diagnosticul este ajutat de decelarea unui anticorp (IgG) matern activ împotriva plachetelor tatălui și copilului (aloimunizare), prezența unei PTI, LED sau a unei

alergii medicamentoase la mamă.

Tratament. In multe cazuri nu este nevoie de nici un tratament, purpura dispărînd în 8-10 zile. Dar eventualitatea producerii unei hemoragii intracraniene justifică instituirea unei corticoterapii. Tot în scop preventiv se poate administra prednison mamei la o nouă sarcină, cu două zile înainte de naștere. In caz de hemoragii grave se vor face transfuzii cu sînge proaspăt sau concentrate plachetare. Uneori pot fi necesare una sau mai multe exsanghinotransfuzii.

B. Purpure trombocitopenice secundare

1. Purpure trombocitopenice infecțioase. PT pot apare în cursul a diverse viroze: mononucleoză infecțioasă, hepatită epidemică, pneumonie virală etc. Reversibilitatea completă în 2-4 săptămîni, alături de contextul clinic și epidemiologic, elucidează diagnosticul.

PT acute au fost frecvent notate după infecții ale căilor aeriene superioare, în scarlatină, febra tifoidă, endocardita Osler, tbc. miliară. In aceste afecțiuni splina este mărită. In majoritatea cazurilor purpura regresează odată cu infecția respectivă. Numai în caz de sîngerări grave se vor administra transfuzii plachetare și corticoizi.

2 Purpure trombocitopenice toxice. Pot apare după toxice exogene (benzol, aur, uretan, neosalvarsan, sulfamide, streptomycină) sau în urma unor intoxicații endogene: uremie, unele hepatopatii grave și tireotxicoza, în care sindromul hemoragic se remite după tiroidectomie.

3 Purpure trombocitopenice mecanice. Plachetopenii se pot găsi consecutiv operațiilor pe cord deschis cu circulație extracorporeală sau după arsuri și insolajii.

4 Trombocitopenii secundare imunologice

Trombocitopeniile secundare imunologice sînt de cele mai multe ori de origine medicamentoasă. Au un debut brutal, fie la puține zile după primul tratament, fie la cea de-a doua cură. Manifestările hemoragice cutanate și viscerale, sînt în general grave, uneori fatale, iar plachetopenia este profundă. Dar după 2-3 zile de la intreruperea medicamentului, sîngerările cedează brusc, iar numărul plachetelor se reface

(de regulă în 2 săptămâni). Plachetopenia și sîngerările pot reapare la o nouă reluare a medicației, uneori după ani de zile.

Lista produselor medicamentoase capabile să producă trombocitopenii prin mecanismul hipersensibilității se înbogățește zilnic. Chinina și chinidina ocupă primul loc. La acestea se adaugă: fenilbutazona, antipirina, amidopirina, Na salicilic, clorotiazida și hidroclorotiazida, clorpromazina, preparatele de aur, bismutul, sulfonamida, digitoxina, fenobarbitalul, clorochin, insulina, ergotamina, streptomicina, novobiocina, HIN, PAS, rifampicina, gantrisină, meproamat, propiltiuracil.

În principiu, nu numai orice medicament, dar și orice substanță chimică cu care a venit în contact un bolnav cu plachetopenie, trebuie suspectată. Dintre medicațiile enumerate mai sus, chinidina și barbituricele ating selectiv trombocitele.

Patogenie. Mecanismul imunologic prin care plachetele sînt distruse de către anticorpi a căpătat două interpretări:

a) Acroșd crede că medicamentul (devenit haptenă) antigenizează plachetele; se formează anticorpi antiplachetari care, în prezența complementului, aglutinează și lizează plachetele.

b) Shulman afirmă că medicamentul, devenit antigen, generează formarea de anticorpi. Complexul antigen-anticorp este astfel format adsorbit nespecific pe suprafața plachetei. Reacția antigen-anticorp distruge astfel placheta care este doar un "spectator inocent".

Tratament. De obicei simpla întrerupere a medicației respective este suficientă. Rare ori este necesar tratamentul corticoid și transfuziile de plachete, ultimele reușind să se depășească momentul critic de cîteva ore în care gravitatea sa este maximă.

Amintim, în rezumat la acest capitol, că medicamentele pot determina trombocitopenii prin trei mecanisme: agresiune toxică directă asupra megacariocitelor; agresiune toxică directă asupra plachetelor; agresiune indirectă, imunologică, asupra plachetelor.

5. Trombocitopenii imunologice infecțioase. Infecțiile bacteriene (mai ales cele ale căilor aeriene superioare datorite streptococului hemolitic) sau virozele (ca mononucleoza infecțioasă) pot determina, în special la copii, purpura trombocitopenice acute, imunologice, agentul bacterian sau viral acționând ca o haptenă.

6. Lupusul eritematos diseminat se poate însoți, în formele sale severe, nu numai de leucopenie, dar și de plachetopenie, ambele fiind expresia unui proces de imunizare. Pe de altă parte, în PTI se poate dezvolta cu timpul tabloul unui LED tipic.

7. Trombocitopenii splenomegalice sau prin hipersplenism. Orice splenomegalie este capabilă, în principiu, să determine citopenii prin "hipersplenism". Deși există discuții asupra acestui concept, faptul important este că în cazul constatării unei sechestrații splenice în afecțiunile clasate în acest grup, scoaterea splinei duce la regresiunea totală sau parțială a plachetopeniei. (vezi "Hipersplenismul")

8. Trombocitopenii din sindroamele de consum. Trombocitopenia este unul din semnele capitale ale coagulării intravasculare diseminate. Etiologia și diagnosticul lor vor fi discutate la capitolul respectiv.

9. Ictere hemolitice dobândite cu trombocitopenie.

a) Sindromul Moschowitz sau microangiopatia trombotică sau purpura trombotică trombocitopenică (PTT) este o boală imunologică prezentând tetrada clinică: 1. purpură trombocitopenică (peteșii, echimoze, hematurie, metroragii, uneori hemoptizii și hemoragii digestive); 2. anemie hemolitică cu probe imunologice negative; 3. insuficiență renală foarte precoce; 4. semne neurologice variate și fugace, de la semne de focar (hemi sau monoplegie, afazie, paraliză facială) până la tulburări psihice (agitație, delir, confuzie).

Bolnavii sînt febrili, prezintă infarcte poliviscerale, tromboflebite, endocardită vegetantă, atingeri miocardice.

Hematologic: anemie gravă hemolitică și o asociere caracteristică între hematii sferocitare și hematii fragmentate de o formă particulară, "în coif"; o leucocitoză pînă la 50.000/mm³.

Evoluția bolii este de obicei acută, fatală în câteva zile sau săptămâni, rare ori 2-3 ani.

Tratamentul: a) corticoizi în doze masive (150-500 mg prednison zilnic); b) splenectomie; c) Dextran 70 (inhibă funcția plachetelor). Combinarea acestor trei metode, pare a da rezultatele cele mai durabile. În caz de CIVD evidentă, se va adăuga heparină.

b) Sindromul Evans

Constă în asocierea unei anemii hemolitice autoimune cu PTI. Afecțiunea se poate completa cu atingere renală (hematurie, hipertensiune arterială, uremie). Poate sfîrși cu un tablou de LED sau poate evolua către sindromul Moschowitz.

SINDROAME HEMORAGICE PRIN MODIFICARI CALITATIVE

ALE PLACHETELOR (TROMBOCITOPATII)

Trăsătura comună a trombocitopatiilor este prelungirea timpului de sîngerare cu proba garoului pozitivă, la care se adaugă modificări morfologice ale trombocitelor: anizoplachetoză (de la forme mici la megatrombocite), plachete amorfe, involutive (cu granulații puține sau absente). Există forme constituționale și forme dobîndite.

1. Trombocitopatii constituționale. Aici se clasează între altele:

a) Trombastenia Glanzmann, în care sîngerările apar din primele 6 luni și care se datorește unor anomalii funcționale plachetare multiple, mai ales deficite în ATP, deficite care determină lipsa de formare a pseudopodelor, lipsa de agregare și adezivitate. Tratament: transfuzii de sînge.

b) Sindromul Willebrand-Jürgens se datorește tulburărilor în eliberarea factorului 3 plachetar, indispensabil pentru formarea tromboplastinei. Mai puțin gravă decît trombostenia. Tratamentul și aici este pur substitutiv (transfuzii).

c) Boala Willebrand comportă: prelungirea TS, diminuarea adezivității plachetare și o deficiență a factorului antihemofilic VIII. Hemoragiile debutează din prima copilărie. Tratament: transfuzii de sînge proaspăt, plasmă sau fracțiuni concentrate, mai ales crioprecipitat. Uneori corticoterapie

în doze mari (PDN 2 mg/zi).

II. Trombocitopatii dobândite.

1. Manifestări hemoragice cu deficiență în eliberarea factorului 3 plachetar au fost semnalate în numeroase condiții patologice: sindroame mieloproliferative, limfoame maligne, macroglobulinemia Waldenström, mielomul multiplu, unele hepatopatii, după perfuzii cu dextran.

Tulburări ale adezivității plachetare, răspunzătoare de prelungirea timpului de sîngerare au fost găsite: insuficiența renală și sindromul nefrotic; sindroame mieloproliferative, agamaglobulinemii, macroglobulinemii și mielom; anemii refractare, scorbut, hepatopatii, LED.

Tratamentul trombocitopatiilor dobîndite comportă tratamentul bolii de bază și transfuzii cu concentrate plachetare asociate cu corticoizi în cazurile cu hemoragii importante.

2. Tulburări calitative ale plachetelor de origine medicamentoasă. Un mare număr de medicamente sînt capabile să se interfereze cu diferitele secvențe ale hemostazei primare.

(a) Inhibitori ai eliberării factorului 3 plachetar (ADP): aspirina, indometacina, acidul mefenaminic, amidopirina, paracetamolul, fenilbutazona, procaina, xilocaina, clorpromazina, prometazina (Romergen), imipramina (Tofranil); alfablocanți (Fenoxibenzamina, Regitina) care inhibă "releas-ul" datorită catecolaminelor.

(b) Inhibitorii agregării sînt, alături de aspirină, cei mai importanți inhibitori ai hemostazei primare. Unii dintre ei sînt utilizați în terapeutică tocmai în acest scop. Ei sînt următorii: dipiridamolul (Persantin); prostaglandinele; trimetilxanticele (teobromină, teofilină, cofeină).

(c) Inhibitori ai adezivității plachetare (ai reacției dintre plachete și collagen): fenilbutazonă, aspirină, dextran-70 (Macrodex), rezerpină, IMAO, clofibratul (Lipavlon). Toate aceste substanțe, capabile să modifice hemostaza primară și în primul rînd aspirina, pot determina modificări variabile ale examenelor funcționale plachetare (TS, timp de agregare).

Aceiași agenți pot, dimpotrivă, să prezinte un interes major ca tratament antitrombotic: fie luați izolat ca tratament profilactic; fie asociați cu antivitamine K, permițînd

astfel să diminue numărul emboliilor arteriale și pulmonare după proteze valvulare, sau să prevină respingerea în grefele renale.

TROMBOCITOZE (TROMBOCITEMII)

Acest grup de afecțiuni se caracterizează printr-o creștere a numărului de plachete peste 500.000/mm³, putând atinge valori de 1-2-5 mil./mm³. Ele pot fi secundare (splenectomie, atrofie splenică, boala Hodgkin, tromboza venei splenice, carcinome profunde) sau primitive: trombocitemia esențială, afecțiune foarte rară, constituind una din componentele sindroamelor mieloproliferative, alături de leucemia granulocitară cronică, boala Vaquez și osteomielofibroza.

Trombocitemia esențială (sau mieloză megacariocitară) se caracterizează clinic prin splenomegalie (uneori și hepatomegalie), manifestări trombotice în orice teritoriu vascular și sîngerări (în 30-50% din cazuri).

Hematologic: plachete foarte crescute, între 500.000-10.000.000/mm³ cu hiperplazie megacariocitară medulară. GA, 15-30.000/mm³, GR, 5-6 mil./mm³. Sîngerările se explică prin anomalii funcționale ale plachetelor și supraadîugarea unei CIVD.

Tratament. ^{P₃₂} Citostatice: ^{P₃₂} busulfan și mai ales ciclofosamidă care se adresează mai ales seriei plachetare. Antivitamine K în caz de tromboze, heparină în cazurile complicate cu CIVD.

SINDROAME HEMORAGICE PRIN DEFICIT AL

FACTORILOR COAGULARII (COAGULOPATII)

Hemofilia.

Afecțiune constituțională, hemofilia este cea mai frecventă dintre coagulopatii și se datorește, în marea majoritate a cazurilor, deficitului în globulina antihemofilică (GAH), adică factorul VIII, mult mai rar deficitului în factor Christmas sau IX. Rezultă astfel două mari grupe: hemofilia A și B.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe următoarele elemente:

- sex masculin cu transmitere maternă;

- hemoragii apărute în primul an de viață, cu aspect și sediu caracteristice: hematoame (cutanate, intramusculare, retroperitoneale) și hemartroze, provocate de traumatisme minore;

- consecutiv hemartrozelor, prezența aproape constantă, începând de la vârsta școlară, a deformațiilor, anchilozelor sau semianchilozelor articulare, în primul rând la genunchi și coate;

- tulburări ale testelor coagulării: timpul de coagulare Lee White sau Howell prelungit (mai multe ore), scăderea importantă a consumului de protrombină, lipsa factorului antihemofilic (scăzut de obicei sub 5%); teste nemodificate: timpul de sîngerare, numărul și calitatea plachetelor, timpul de protrombină, fibrinogenul.

Diagnostic diferențial. Trebuie semnalate următoarele aspecte, pentru a nu se face deschidere chirurgicală care poate fi dezastruoasă:

- un hematom în mușchiul psoas poate simula o apendicită acută;

- un hematom al mușchilor mării drepte și transversii abdominali poate simula un sindrom intraperitoneal.

Tratament. Se va institui cu maximum de promptitudine, în primele 12 ore, condiție absolut necesară pentru a se evita sechelele grave care pot urma după hemoragiile intraarticulare sau intramusculare. Producerea de sechele anatomice și funcționale este aproape constantă, dacă aplicarea tratamentului se face după 48 de ore de la instalarea sîngerărilor.

Tratamentul hemofiliei A. În scopul substituirii factorului VIII deficitar, se pot utiliza:

a) sînge integral proaspăt, util mai ales în hemoragii mucoase și în caz de anemie gravă; este rar folosit, datorită volumului mare necesar;

b) plasmă integrală proaspătă (globulina antihemofilică are o durată de semiviață de aproximativ 16 ore și se găsește numai în plasmă, fiind absentă în ser) sau plasmă congelată;

c) plasmă antihemofilică liofilizată, care-și păstrează aproape integral activitatea sa în factor VIII;

d) preparate concentrate, care au avantajul injectării

unui volum mult mai redus; se pot folosi: crioprecipitatul (globulina antihemofilică liofilizată), sau concentrat de factor VIII, fracțiunea I-VIII Cohn etc. Aceste preparate să găsească sub formă de pulbere uscată în flacoane și se utilizează prin reconstituire înainte de perfuzare, cu 100 ml apă distilată. Activitatea lor variază, fiind echivalentă cu 400-800 ml plasmă proaspătă.

În practică, în raport cu severitatea hemoragiilor și greutatea bolnavului, este nevoie de 12-20 ml plasmă/kg/zi, în primele 2-4 zile. Cantitățile de plasmă se vor scădea apoi progresiv, în funcție de evoluția sîngerărilor și de consumul de protrombină, ajungîndu-se la o perfuzie de 300 ml/24 ore.

Evident, în caz de accidente hemoragice deosebit de grave, riscul supraîncărcării cardio-vasculare pe care-l comportă cantitățile excesive de plasmă necesară, este greu de evitat. În aceste cazuri se impune folosirea produselor antihemofilice concentrate (crioprecipitat, concentrat de factor VIII).

Pentru urmărirea tratamentului hemofilicului, ne vom conduce nu după timpul de coagulare (poate fi normal!), ci după timpul de consum al protrombinei (normal 20-30 sec), a cărei corectare reflectă corectarea deficienței în formarea tromboplastinei endogene. Evident, ideal ar fi să ne ghidăm după concentrația în factor antihemofilic, dar dozarea sa nu este posibilă decît în laboratoare specializate.

Alte tratamente generale:

1. În hemartroze se recomandă adăugarea la tratamentul substitutiv, a corticoterapiei: prednison, 0,5-1-1,5 mg/kg/24 de ore, timp de 8 zile, după care se diminuează progresiv. Întreruperea corticoterapiei se va face la cîteva zile după ce articulația și-a reluat activitatea. Antalgicele sînt necesare în primele 24-36 de ore care preced acțiunea netă a prednisonului.

Corticoterapia a fost recomandată și în hematurii, deoarece se pare că în cursul episoadelor de sîngerare există o alterare a permeabilității capilare renale, asupra căreia steroizii ar avea efect favorabil. De asemenea corticoterapia sub formă de hemisuccinat de hidroclorizol în perfuzie, 100-300 mg/zi, este utilizată în scopul prevenirii apariției de

anticorpi.

2. O medicație care a fost propusă în hemofilie este acidul epsilon-amino-caproic (EACA). Unii autori îl indică în orice sîngerare hemofilică, în ipoteza favorizării formării de cheaguri mai puțin susceptibile de fibrinoliză. Folosirea de EACA reduce cantitatea tratamentului substitutiv. Utilizările cele mai eficiente par a fi în hemoragiile bucale și în epistaxisuri, precum și în cursul extracțiilor dentare.

Doza de EACA recomandată este de 0,10-0,40 g/kg/24 ore, în 4 prize. El poate fi administrat, fie i.v., fie per os, folosind în acest scop fiole buvabile: capramol, fiole de 20 ml, conținând 5 g EACA, și Hemocaprol, fiole de 20 ml, conținând 4 g EACA.

3. Antibioterapia este necesară în caz de epistaxis sau sîngerări bucale.

Contraindicație absolută la un hemofilic: injecțiile intramusculare. Foarte rar se pot face injecții strict subcutanate, cu un ac cu bizou scurt, pe fața externă a brațului stîng, urmată de o compresie manuală de 10 min., după care se va aplica, pentru 24 de ore, un pansament compresiv. Aceleași măsuri se vor lua și pentru injecțiile i.v.

Tratament local. Hemostaza locală a plăgilor operatorii sau accidentale se va asigura prin aplicații de trombină, în pansamente compresive din vată și tifon, sau cu burete de fibrină.

Tratamentul hemartrozelor implică repaus la pat în poziție funcțională, într-o gutieră (membrul inferior în extensie, cel superior în ușoară flexiune), pansament compresiv și pungă cu gheață. Nu se vor face puncții. După cîteva zile, masaje și mobilizare prudentă. Dacă membrul respectiv s-a fixat în poziție vicioasă, tratament ortopedic sub transfuzii.

Tratamentul hemofiliei B. Deoarece factorul IX nu se distruge prin conservare, pentru tratamentul hemofiliei B pot fi folosite plasma și sîngele, atît proaspete, cît și conservate. Ele pot fi injectate o dată la 24 de ore, deoarece durata de viață a factorului IX este mai lungă decît cea a CAH. Tratamentul de elecție se face cu produsul concentrat denumit PPSB (conține: protrombină, proconvertină, factor Stuart și factor

antihemofilic B). Activitatea factorului IX în această fracțiune este de 20-30 de ori superioară unui volum egal de plasmă proaspătă.

Boli ale complexului protrombinic

(Tulburări ale protrombinei și ale factorilor sistemului extrinsec: V, VII, X)

În acest capitol sînt incluse tulburări ale factorilor căii exogene a coagulării, adică a aceluși sistem în care transformarea protrombinei în trombină are loc sub acțiunea tromboplastinei tisulare, respectiv "extrinsece". Aceste tulburări au în comun prelungirea timpului de protrombină (indicele Quick).

În tabelul XIX sînt specificate afecțiunile în care se pot întîlni deficite izolate sau asociate ale protrombinei, proaccelerinei, proconvertinei și factorului Stuart. Deficitele izolate sînt foarte rare, putînd fi congenitale sau cîștigate; diagnosticarea lor necesită dozarea izolată a fiecărei enzime; pot da hemoragii grave corectabile cu transfuzii.

În practica zilnică, trebuie să cunoaștem deficitele asociate ale complexului protrombinic. Ele sînt dobîndite și poartă numele de hipoprotrombinemii adevărate, spre deosebire de deficitele izolate, care sînt denumite și pseudohipoprotrombinemii.

Faptul că protrombina este sintetizată de ficat și că în acest scop este necesară vitamina K, ne face să înțelegem ușor pentru ce cele mai multe hipoprotrombinemii cîștigate vor fi întîlnite pe de o parte, în tulburări ale metabolismului vitaminei K (carență, rezorbție defectuoasă, utilizare scăzută), iar de pe altă parte, în bolile hepatice care duc la o sintetizare insuficientă a vitaminei K. Rezultă deci că de fapt hipoprotrombinemiile corespund de cele mai multe ori lipsei de vitamină K. Ea poate apare în următoarele circumstanțe:

a) Un aport insuficient de vitamină K se poate produce prin lipsă de sintetizare intestinală datorită inhibării bacteriilor intestinale de către antibiotice și substanțe chimice.

b) O rezorbție redusă poate avea loc în toate cazurile

Tabelul XIX

Boli ale complexului
protrombinic

A. Deficitul unui singur factor

| | |
|-----------------|---|
| Protrombină | Deficit congenital Unele hemopatii |
| Proaccelerină | Deficit congenital (boala Owren) CIVD Fibrinoliză primară Hemopatii Tuberculoză pulmonară Rx-terapie, P ₃₂ Cefalosporine |
| Proconvertină | Deficit congenital Afecțiuni hematologice Primul stadiu al avitaminozei K și al hemopatiilor |
| Factorul Stuart | Deficit congenital Unele hemopatii |

B. Deficitul mai multor factori

| | |
|---|--|
| Proconvertină Protrombină adevărată | Avitaminoza K (icter obstructiv, tratament anticoagulant) Boala hemoragică a noului născut Hepatita acută benignă sau prelun- gită Cirozele hepatice în perioada de stare Intoxicații cu As și sulfură de car- bon |
| Proconvertină Protrombină Proaccelerină | Hepatită acută cu evoluție fatală Ciroza decompensată în faza termi- nală Afecțiuni hematologice Boala hemoragică a noului născut |

de absorbție intestinală deficitară (diarei prelungite, spruc, steatoree, pancreatită cronică, ingestia de ulei de parafină) sau când bila, indispensabilă pentru absorbția vitaminei K, este absentă din intestin (icter mecanic în primul rând, fistula biliară).

Sîngerările din icterul mecanic și fistula biliară sînt predominant digestive; se adaugă purpură cutanată și echimoze, hemoragii mucoase. Administrarea de vitamină K oprește hemoragiile prin corectarea hipoprotrombinemiei. De notat că hemoragiile se pot manifesta abia cu ocazia unei intervenții chirurgicale, pînă atunci fiind latente.

c) Utilizarea defectuoasă a vitaminei K are loc în două împrejurări: afecțiuni hepatice și administrarea de medicamente care inhibă vitamina K.

În hepatopatii, mai ales în cele grave, extensive, insuficiența celulară duce la diminuarea sintezei de protrombină, precum și a factorilor V, VII, X. Sîngerările constau din purpură și echimoze cutanate, hematoame, după traumatisme minore, epistaxis, gingivoragii, hematurie. În ciroză se adaugă CIVD.

d) Administrarea de anticoagulante cumarinice, salicilați, PAS și preparate analoage, determină hipoprotrombinemie prin inhibiție competitivă asupra vitaminei K, dar și prin blocarea sintezei protrombinei în celula hepatică, datorită acțiunii directe asupra mitocondriilor. Sînt deficitari de asemenea factorii VII și X, iar factorul V numai la supradozări ridicate cu leziuni hepatice consecutive, grave.

Sîngerările apar de obicei la valori de 10% ale indicelui Quick, cele mai frecvente fiind epistaxisul, hemoptizia, hemoragiile digestive, purpura cutanată.

e) Alte cauze de hipoprotrombinemii (asociate cu scăderi ale altor factori ai complexului extrinsec): medicamente: salicilicele, fenilbutazona, tiuracilul, unele sulfonamide și antibiotice care acționează asupra florei intestinale împiedicînd sinteza vitaminei K; unele intoxicații cu Pb, fosfor, sulfură de carbon, tetraclorură de carbon, benzol; razele ionizante, silicozele; unele hemopatii: leucemii, anemii, boala Hodgkin; unele infecții (mai ales tbc), cardiopatiile

decompensate cu stază hepatică, boala Basedow, bolile reumatismale.

Tratamentul hipoprotrombinemiilor

Hipoprotrombinemiile din icterele obstructive se corectează prompt cu vitamina K₁, intravenos, Konakion 1-2 fiole a 10 mg. În hipoprotrombinemiile apărute după tratamentul cu preparate cumarinice (Trombostop) se vor administra doze mari de vitamina K (Konakion) i.v. 20-30 mg. Uneori sînt necesare și transfuzii de sînge, plasmă, sau de preferat PPSB.

În afecțiunile hepatice acțiunea vitaminei K este în funcție de gravitatea leziunilor celulare, deci de gradul deficienței de utilizare. Niciodată nu se realizează însă o corectură atât de promptă și completă ca în icterul mecanic. Totuși, în caz de hemoragii va fi încercată vitamina K. Cortizonul poate induce și el corectări ale protrombinei.

Boli ale fibrinogenului

Este de subliniat că scăderea fibrinogenului trebuie să fie foarte accentuată pentru a se manifesta clinic, și anume sub 60 mg%; sub 20 mg% sîngele devine incoagulabil.

1. Fibrinogenopenia constituțională este bine tolerată, dar afibrinogenemia, este o afecțiune foarte gravă, viața nu este posibilă decît sub administrare de fibrinogen intermitent.

2. Dintre fibrinogenopeniile dobîndite cele mai frecvente se întîlnesc în insuficiența hepatică (ciroză, în primul rînd), dar cele mai grave, cu manifestări hemoragice importante, se găsesc în bolile fibrinolizei: fibrinoliza primară și CIVD (vezi următorul capitol).

Boli ale fibrinolizei

Se disting două grupe de sindroame fibrinolitice: fibrinoliza primară (FP) și fibrinoliza secundară din cadrul coagulării intravasculare diseminate (CIVD). Prima afecțiune este foarte rară, în clinică întîlnindu-se obisnuit fibrinoliza secundară din CIVD. Există FP și CIVD acute și cronice. În cele ce urmează vom trata numai formele acute, formele cronice fiind de obicei asimptomatice.

A. Fibrinoliza primară acută (FPA)

Definiție și etiologie. Fibrinoliza primară este consecința ruperii echilibrului dintre mecanismul fiziologic al coagulării și sistemul fibrinolitic, în favoarea creșterii exagerate a fibrinolizei. Aceasta are loc în împrejurări patologice, când enzimele, capabile să declanșeze fibrinoliza, pătrund masiv în circulație. Este vorba de:

- trecerea brutală în circulație de activatori tisulari (lizokinaze) ai plasminogenului în unele intervenții chirurgicale și obstetricale; plasminemia masivă lizează fibrinogenul circulant, realizându-se tabloul unei FP cu evoluție acută și supraacută;
- creșterea activatorilor fibrinogenului în terapia trombolitică (streptokinază și urokinază);
- lezarea directă a fibrinei de către enzime proteolitice, altele decât plasmina (enzima care produce fibrinoliza), în unele carcinome de prostată.

Tablou clinic. Fibrinoliza primară în forma ei acută realizează cel mai grav sindrom hemoragic din câte se pot observa, abundența excesivă a hemoragiilor permițând ca diagnosticul să fie evocat încă de la început. Cum FP apare de obicei în circumstanțe chirurgicale, hemoragiile apar exploziv, în primul rând din plagă și drenuri, bolnavul și masa de operație fiind literalmente scăldate în sânge. Intregul corp este acoperit de echimoze și hematoame gigante.

La fel de brutală și rapidă, ca și debutul, este și oprirea hemoragiilor în cazurile favorabile, cu vindecare spontană. De obicei însă bolnavii se pierd dacă nu se intervine extrem de prompt cu inhibitori ai enzimelor fibrinolitice și compensare volemică.

Diagnostic pozitiv:

- în fibrinolizele supraacute sângele este incoagulabil, chiar dacă se adaugă trombină, ceea ce denotă dispariția fibrinogenului circulant: diagnosticul se impune și cere măsuri de cea mai mare urgență;
- în fibrinolizele intense acute diagnosticul biologic cel mai rapid se face pe un semn: scurtarea importantă a tim-

pului de liză a euglobulinelor (sub 30 min). Producții de degradare ai fibrinei în ser sînt foarte crescute.

Diagnosticul diferențial al fibrinolizei primare se face cu coagularea intravasculară diseminată și el va fi discutat în capitolul următor.

Tratament. Constă din administrarea a două droguri principale: inhibitorul Kunitz și acidul epsilon-amino-caproic (EACA), la care se adaugă compensarea volemică.

Inhibitorul Kunitz, ^{este} extras din pancreas și este foarte activ asupra plasminei. Se află în comerț sub numele de Iniprol (fiole de 5 ml, conținînd 1.000.000 U). În fibrinolizele acute, doza inițială va fi de 4-8 milioane U.I.P, administrată i.v. în mai puțin de 5 min. Doza se repetă eventual după o oră. Se poate administra de asemenea inhibitorul Frey (Trasilol, Zymofren) 100.000-500.000 U.K.I., i.v.; eventual se repetă.

EACA este un inhibitor al activării plasminogenului. Se administrează 4-6 g doză inițială și se continuă cu perfuzii i.v. în ritmul 1 g/oră, în ser glucozat. Se pot atinge doze totale de 25-30 g/24 de ore; în medie 10-12 g.

Ordinea de administrare: inhibitorii vor fi injectați primii pentru a fi inhibată prompt plasmină deja formată și aflată liberă; apoi se va administra EACA, care va inhiba producerea de plasmină.

Odată cu administrarea de inhibitori se face compensarea volemică, aceasta rămînd esențială. Se fac transfuzii masive cu sînge proaspăt (sub 24 de ore); cantitatea de sînge necesară poate să atingă 4-6 sau chiar 10 l/24 de ore.

B. Coagularea intravasculară diseminată

Definiție fiziopatologică: coagularea intravasculară diseminată (CIVD) este un proces de activare exagerată și accelerată a reacțiilor în cascadă care au loc în coagularea fiziologică, reacții care duc la depuneri de cheaguri în teritoriul microcirculației întregului arbore vascular. În cursul depunerilor de trombi pe endoteliul vascular se consumă factori ai hemostazei (trombocite, fibrinogen, enzime ale complexului protrombinic), de unde și denumirea de "coagulopatie".

de consum".

Sărăcirea singelui în factorii amintiți duce la hipocoagulabilitate cu hemoragii consecutive. Aceste hemoragii sînt suplimentate de o fibrinoliză secundară, declanșată de fibrina din cheaguri, care transformă plasminogenul în plasmină. Atît timp cît fibrinoliza nu este prea intensă, ea are rolul fiziologic de a repermabiliza microcirculația trombozată. Dar cînd reacția este intensă și generalizată, hemoragiile din faza a doua sînt suplimentate pînă la tablouri clinice cataclismice, sîngele putînd deveni practic incoagulabil.

de CIVD/

Procesul este declanșat de cele mai multe ori de diverși factori trombogeni (tisulari, vasculari, hemodinamici), care activează sistemele extrinsec și/sau intrinsec, ducînd la formarea de trombină. Aceasta transformă fibrinogenul în fibrină, care se va depune sub formă de cheaguri în capilare, precum și în venule și arteriole de calibru foarte mic.

Administrarea heparinei are drept scop să contracareze diversele efecte ale trombinei.

Circumstanțe etiologice (pentru detalii vezi Vademecum de Urgențe Medicale): circumstanțe obstetricale (embolia lichidului amniotic, placenta praevia, dezlipirea prematură a placentei, retenția oului mort etc); circumstanțe chirurgicale (chirurgia toracică și cardiacă, chirurgia prostatei, arsuri etc); stările de șoc (traumatic, hemoragic, toxic, endotoxinic, septic, anafilactic, transfuzional etc.); stări hemolitice intravazale; hemopatii maligne; carcinoame pulmonare, uterine, prostatice, gastrice, pancreatice; leziuni endoteliale grave și extinse din embolia pulmonară, tromboza venei renale; policitemii; pancreatita acută hemoragică; septicemia cu colibacil (după avort criminal), septicemia cu meningococ, cu pneumococ, septicemii de origine virală și rickettsiozică; sindromul Waterhouse-Friderichsen și purpura fulminans; complexele antigen-anticorp din diverse stări imunologice: reacții posttransfuzionale prin incompatibilitate, reacții alergice, glomerulonefrita acută și cronică, nefrita lupică, colagenoze; ciroze; intoxicații cu acid acetic, nicotină, arsenic; insuficiența renală acută, insolație, de-

compensările acute din cursul insuficiențelor respiratorii cronice, HTA malignă, coma hepatică, splenopatiile congestive.

Tablou clinic. Dacă cea mai mare parte a cazurilor de CIVD sînt oculte și tranzitorii, sau multe din ele evoluează cronic, fără manifestări hemoragice, în schimb formele acute evoluează cu simptomatologie gravă sau foarte gravă. Se caracterizează prin imbinarea aparent paradoxală a unor procese concomitente trombotice și hemoragice.

Primele semne apar datorită trombozelor în microcirculație cu infarctizări consecutive: cianoză intensă a extremităților ("nas negru"), purpură necrotică, dureri musculare sau renale, fenomene neurologice, insuficiență respiratorie și renală grave, cu oligoanurie, ulceratii acute ale stomacului și intestinului, rar tromboze ale membrelor.

Apoi apar manifestări hemoragice: echimoze, petegii cutanate și mucoase de tip trombocitopenic, epistaxisuri și gingivoragii, hemoragii viscerale, mai ales digestive și respiratorii, hematurie, hemoragii cerebrale, petegii la nivelul garourilor și sîngerări prelungite la locurile de puncție.

La tromboze și hemoragii se adaugă tabloul foarte polimorf al diverselor condiții patologice cauzale.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe:

- a) prezența unui context etiologic semnificativ, capabil să ducă la CIVD;
- b) prezența unei diateze trombotice și hemoragice;
- c) pozitivitatea următoarelor trei teste:
 - scăderea plachetelor sub 100.000/mm³ (semnul cel mai util);
 - scăderea indicelui Quick (timpul de protrombină) sub 50%;
 - scăderea fibrinogenului sub 2 g% (semnificativ cînd scade sub 1,6 g%).

La aceste teste se adaugă decelarea monomerilor de fibrină prin testele de paracoagulare: testul de gelificare cu etanol și testul de precipitare cu sulfat de protamină. Ele sînt pozitive în primele 24 de ore, apoi se negativează dacă CIVD a fost stăpînită. În caz contrar, pozitivitatea poate persista mai multe zile.

Toate aceste teste sînt deosebit de prețioase în practică pentru, că pot fi efectuate în orice laborator și pot fi repetate la nevoie (în primele zile mai ales) de 2-3 ori în 24 de ore. În laboratoare specializate se poate urmări tratamentul și sub urmărirea timpului de trombină (normal 15-20 sec); iar fibrinoliza secundară se va urmări prin testul von Kaulla (normal peste 120 minute).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu fibrinoliza primară. Aceasta este însă foarte rară, fibrinoliza fiind aproape totdeauna secundară unei CIVD. În practică, trebuie de știut: a) fibrinoliza primară este un cataclism major, care se instalează cu mare brutalitate și comportă sîngerări foarte severe; b) în aceste cazuri identificarea fibrinolizei se va face prin timpul de liză a euglobulinelor (testul von Kaulla); scăderea acestui timp sub 30 minute, în lipsa plachetopeniei, indică o fibrinoliză primară.

N.B. Nu rareori singurul test pozitiv în CIVD este plachetopenia, care autorizează tratamentul heparinic în context clinic și etiologic evocator!

Tratamentul CIVD constă în mod esențial în administrarea de heparină; la acesta se va adăuga, în caz de necesitate: plasmă (pentru înlocuirea factorilor de coagulare consumați), masă eritrocitară și concentrate plachetare; administrarea de acid epsilon-amino-caproic (EACA) rămîne discutabilă, în orice caz, de excepție:

a) Heparina se administrează, bineînțeles, chiar dacă există hemoragii. Doza inițială 25 mg, i.v., după care se instalează imediat perfuzie continuă în doză de 2-5 mg/kg/24 de ore. Se poate administra și discontinuu, la 4-6-8 ore, dar perfuzia continuă este de preferat în cazurile grave. De subliniat că nu supradozările, ci subdozările sînt periculoase. Heparina se va administra un timp suficient de îndelungat, pentru a oferi o șansă reală de răspuns bolnavului.

b) Substituirea factorilor coagulării consumați, în primul rînd a fibrinogenului, se face cu plasmă (600 ml la o persoană de 60 kg) și numai în caz de sîngerări grave (gastrointestinale, renale, gingivale). Cînd pierderile de sînge și hemoliza sînt importante, se va administra masă eritrocitară;

dacă plachetopenia este importantă, se vor administra concentrate trombocitare. Dar toate aceste transfuzii substituționale se fac exclusiv sub acoperire de heparină, care rămâne tratamentul de fond în continuare;

c). Tratamentul fibrinolizei secundare cu EACA este controversat și se face numai excepțional, în caz de persistență a unor hemoragii grave și numai când timpul de liză al euglobulinelor este foarte scăzut (sub 30 min). Se vor administra la început 5 g(20 ml), i.v., apoi 1 g/oră, până la doza totală de 12-24 g/24 ore. După caz, se va repeta doza la fiecare 12 sau 24 h, până ce hemoragia se oprește. Este de la sine înțeles că administrarea heparinei rămâne terapia de fond în continuare.

Recent s-a afirmat că în 3 situații: carcinomul prostatic, embolia amniotică și șocul caloric se produc concomitent și CIVD, și fibrinoliză primară. În aceste cazuri, tratamentul fibrinolizei primare, asociată cu CIVD, se face cu EACA, dar, bineînțeles, sub heparină, care va trata CIVD;

d). Tratamentul cu antitrombină III(AT III). Recent, s-a încercat în CIVD terapia cu concentrat de AT-III (singur sau asociat cu heparină), în doze variind între 1750-3300 U. AT-III este un antifactor natural cu puternică acțiune asupra factorilor activați și în același timp este un cofactor heparinic, fiind necesar pentru acțiunea heparinei. Utilizarea AT-III introduce o terapie fiziologică în CIVD.

e). Tratamentul afecțiunii de bază trebuie efectuat cu toată promptitudinea și energia, adaptat cauzei respective;

f). Tratamente adjuvante: papaverină pentru repermeabilizarea capilară; tratamentul acidozei. Corticoizii vor fi în general evitați, întrucât blochează SRH.

B O L I L E A P A R A T U L U I D I G E S T I V

P A T O L O G I A E S O F A G U L U I

1.-Tulburări motorii esofagiene

a.-Megaesofagul idiopatic. Sinonime: cardiospasm, achalazie.

Definiție: dilatarea progresivă esofagiană secundară degenerescenței plexului Auerbach. Consecutiv, se produce insuficiența relaxare a sfincterului gastro-esofagian și dispariția peristaltismului normal (înlocuit de contracții neordonate).

Diagnosticul pozitiv este sugerat clinic (disfagie intermitentă, dureri retrosternale cu caracter de "crampă", regurgitații fide, uneori cu alimente ingerate cu 24 h înainte) și se precizează radiologic (dilație marcată a esofagului, cu pereți supli, regulați și "cameră cu aer" superioară). Caracterul "idiopatic" se precizează prin excluderea leziunilor SNC locale sau generale, a bolilor de collagen și infecțioase (Tripanosomiaza Cruzei - America de Sud). Evoluția spontană se face spre cagexie și exitus. Tratament: 1.-dilația forțată a zonei cardio-esofagiene (eșec în 15 %, recidive în 18 % din cazuri, într-un interval de 1-18 luni); 2.-chirurgical: miotomie extramucoasă pe ultimii 8 cm. ai esofagului și fața anterioară a stomacului (+biopsie), cu reconstituirea cardiei. Complicație postoperatorie: esofagita de reflux.

b.-Sindromul spasmelor etajate Baraony constă în alternanță permanentă de spasme și dilatații care cuprind întreg esofagul ("șirag de mătăni" - aspect radiologic patognomonic). Tratamentul este exclusiv chirurgical: miotomie extramucoasă pe toată lungimea esofagului.

c.-Alte tulburări motorii esofagiene: au fost descrise perturbări motorii localizate la nivelul sfincterului superior al esofagului, cu formarea diverticolului Zenker (disfagia + ex. radiologic precizează diagnosticul), hipertonia esențială a cardiei, anomalii funcționale în hipotiroidie, acromegalie, diabet etc.

2.-Diverticuli esofagieni.

Definiție: hernii sacciforme ale peretelui esofagian, cuprinzând numai mucoasa și submucoasa (D. "falși") sau toate tunicile peretelui esofagian (D. "adevărați"), survenind

prin tracțiune sau pulsiune. Diverticuli prin tracțiune se datoresc aderenței peretelui esofagian la un proces inflamator adiacent (cel mai frecvent, ganglionar). Sunt situați în 1/3 medie a esofagului, prezintă comunicare largă cu lumenul esofagian, nu determină fenomene clinice, se descoperă radiologic, fortuit. Complicație posibilă: fistula aero-digestivă. Diverticuli prin pulsiune sunt determinați de creșterea presiunii esofagiene intraluminale, în apropierea sfincterelor fiziologice (D.Zenker; D.epifrenici). Clinic, se constată disfagie, regurgitații faze și tardiv, semne de compresiune. Diagnosticul este radiologic. Tratamente: exclusiv chirurgical.

3.-Patologia inflamatorie a esofagului.

a.-Esofagita acută: inflamație acută a esofagului, determinată de refluxul gastric acid, de ingestia de caustice sau ca fenomen de însoțire în cursul infecțiilor acute virale, bacteriene sau micotice. Diagnosticul pozitiv este clinic: (anamneza) + disfagie + dureri retrosternale + regurgitații, eventual sanghinolente. Esofagoscopia confirmă diagnosticul, dar predispune la accidente (perforație). Tratamentul constă în dietă emolientă (1000 ml.lăpte/24 h) la temperatura camerei), vit.A pic.XX la 30 min (aprox. de 20 de ori/24 h), antiacide (a se vedea tratamentul ulcerului peptic), antialgice și antispastice (Lizadon sup., Algorcalmin, Papaverină inj.im de 3-4 ori/24 h), anestezice de contact: Novocaină 1% 1 linguriță/oră); particularități: în cazul esofagitei micotice se administrează Stamicin per os (Tb VI/24 h, pulbere, înglobate în vit.A, glicerină sau ulei vegetal), până la dispariția simptomatologiei și negativarea exsudatului faringian. În esofagita caustică: se administrează Hemisuccinat Hidrocortizon 150-200 mg/zi i.v. timp de 3-4 zile, apoi Prednison 40 mg/zi per os (pulbere!) timp de o săptămână, după care se reduce doza cu 5 mg la 5 zile; antibioterapie parenterală (Penicilină 1,2 mil.UI/zi i.m.) timp de 7 zile; dacă s-au constituit stricturi esofagiene, dilatația esofagiană se poate efectua la cel puțin 3 săptămâni după episodul acut.

b.-Esofagita cronică survine în următoarele condiții: 1.-refluxul gastric acid sau secreție acidă locală, în

cazul persistenței epiteliului cilindric la nivelul esofagului inferior; 2.-carență marțială (+ diafragm incomplet post-cricoid = sd.Plummer-Vinson); 3.-megaesofag, spasme etajate Barsony. Diagnosticul este clinic (disfagie + pirozie).Examenul radiologic, esofagoscopia, studiul hematologic precizează etiopatogenia esofagitei cronice.Tratament: 1.-în caz de reflux gastro-esofagian: se interzic tutunul, alcoolul, excitantele (cafea, ceai), excesul de grăsimi și dulciuri; se evită ingestia de alimente sau lichide cu 3-4 h. înainte de culcare; mesele vor fi mici, la intervale regulate; se administrează antiacide, antispastice(singurul admis: metoclopramida = Reglan, 10 mg.de 3 ori/zi cu 1/2 h. înainte de masă; Atropina și anticolinergicele diminuează tonusul sfincterului esofagian inferior și cresc retenția gastrică); 2.-în sd.Plummer-Vinson: tratamentul anemiei feriprive.

4.-Ulcerul esofagian.

Se localizează în 1/3 medie (determinat de consumul de alcool, salicilați, cauze locale vasculare, stenoză postcaustică etc.) sau în 1/3 inferioară(persistența epiteliului cilindric = ulcerul Barrett).Diagnosticul și tratamentul este identic esofagitei cronice, eventual intervenție chirurgicală.

5.-Patologia tumorală a esofagului.

a.-Tumori benigne: 1.-intramurale: leiomiomele (tumori ale musculaturii netede, manifestate clinic prin disfagie, tulburări respiratorii, hemoragii).Diagnosticul este radiologic și biptic; 2.-tumori extramurale: formațiuni chistice, cu punct de plecare epitelial; 3.-tumori intraluminal pediculate (polipi, lipoame, fibroame, mixoame - pot atinge dimensiuni impresionante și determină moarte subită prin obstrucția căilor aeriene superioare); 4.-tumori sesile mucoase și submucoase (papiloame, tumori vasculare).Tratamentul este exclusiv chirurgical;

b.-tumori maligne: I-primitive: carcinoamele pot fi epidermoide diferențiate (cheratinizate sau nu) și nediferențiate - sau carcinoame glandulare; sarcoamele sînt excepționale; II-secundare: se propagă prin contiguitate de la neoplaziile oro-faringiene. Diagnosticul pozitiv poate fi suspiciat clinic(sd.consumtiv cu instalare rapidă + disfa-

gie ± hemoragie în context heredo-colateral sau personal semnificativ: stenoze post-caustice, ulcer Barrett). Examenul radiologic și esofagoscopia precizează sediul, forma și diagnosticul anatomo-patologic. Tratamentul este exclusiv chirurgical, eventual asociat cu iradiere preoperatorie (2.000 - 3.000 R). Paliativ, se poate încerca iradiere cu Co^{60} în doză ≥ 5.000 R/tumoră; rezultatele imediate sînt spectaculare, dar supraviețuirea la 5 ani este sub 20 %. Chimioterapia: nulă.

P A T O L O G I A S T O M A C U L U I

1.-Sindromul dispeptic gastric

Perturbarea motilității gastrice, în absența oricărei leziuni organice, poate determina o simptomatologie digestivă nesistematizată: senzație de plenitudine epigastrică, aerofagie, grețuri, gurguimente, neritmate de alimentație, care survin în condiții de suprasolicitare psihică de durată. Examenul radiologic, eventual esofagoscopia exclude o afecțiune organică. Tratamentul constă în corectarea ambianței și a terenului psihic, tratament sedativ și simptomatic (antispastice).

2.-Gastritele.

Definiție: procese inflamatorii acute sau cronice, determinate de agresiuni infecțioase, toxice, nervoase sau hormonale. A.-Gastritele acute: diagnosticul pozitiv se relevă în context clinico-anamnestic: epigastralgie de intensitate variabilă, grețuri și vărsături (uneori, sanghinolente) iar în cazuri rare: stare septică, apărare musculară, fenomene care survin secundar ingestiei de băuturi alcoolice, substanțe caustice, medicamente cu potențial iritant gastric (corticoizi, aspirină, fenilbutazonă, indometacin etc.), săruri ale metalelor grele sau în cursul unor septicemii (gastrite infecțioase). Gastroscoopia, eventual examenul radiologic, confirmă diagnosticul și precizează forma clinică: a.-gastrita acută cataraală: endoscopic, mucoasa apare edematiată, sîngerînd ușor la contact sau insuflare; histologic, predomină leziuni infiltrative ale corionului (congestie capilară, edem, infiltrație cu PN); b.-G.A. erozivă (hemoragică): pierderi de substanță multiple, punctiforme, localizate numai la nivelul epiteliului (eroziuni), mucoasa gastrică fiind acoperită de

o "rouă" sanghinolentă, care confluează rapid; c.-G.A. ulceroasă (pierderea de substanță interesează mucoasa și submucoasa, poate fi unică sau multiplă și se manifestă prin hemoragii brutale); prognosticul este sever; G.A. infecțioase: evoluează letal în majoritatea cazurilor. Se descriu: forma flegmonoasă (supraacută, manifestată prin stare septică, epigastralgii acerbe, hematemă, contractură musculară epigastrică, hiperleucocitoză), forma circumscriasă (simptomatologie atenuată față de precedentă, imagine radiologică lacunară); forma emfizematoasă (infecție cu anaerobi). Diagnosticul diferențial este al fenomenelor algo-dispeptice (pag. 404). Tratamentul gastritelor acute: 1.-măsuri generale: repaus la pat, dietă hidro-lacto-zaharată 24-48 h, cu reluarea progresivă a alimentației, în funcție de toleranță, tratament antispastic, sedativ, antiacid (a se vedea tratamentul ulcerului peptic); 2.-particularități terapeutice: în gastrita post-caustică: similar esofagitei cu aceeași etiologie; în gastrita erozivă și ulceroasă: tratamentul hemoragiei digestive superioare (HDS-pag. 405); în G. infecțioase: tratamentul septicemiei; 3.-tratament chirurgical: în HDS care nu cedează la tratament medical; în perforațiile din cadrul GA caustice și infecțioase etc.

B.-Gastritele cronice. Termenul este folosit abuziv pentru sindromul dispeptic gastric sau pentru imagini radiologice variate, care nu se încadrează în maladia ulceroasă, neoplazii gastrice etc. În realitate, diagnosticul de gastrită cronică este exclusiv biptic (proces inflamator cronic gastritic). Clinic, se constată prezența unui sindrom dispeptic gastric de durată (ani de zile), survenind în următoarele condiții: alcoolism cronic, tabagism, consum cronic de medicamente cu potențial agresiv gastric, carența nutrițională (în special în proteine și vitamine din grupul B); alți factori incriminați sînt: infecțiile de focar (în special amigdaliene, otice, dentare), sindroame dischine, iradiere epigastrică, perturbări ale motilității sfincterului piloric cu reflux gastric etc. Studiul secreției gastrice cu histamină precizează, în cazul gastritei atrofice, un debit acid maxim sub 3-5 mEq/h (normal: 22-25 mEq/h). Radiologic, imaginile sînt necaracteristice și nu permit diagnosticul. Biopsia, esențială pentru diagnostic, poate releva fie alterarea epiteliului

(G.superficială), fie a corionului(G.interstițială), fie a mucoasei pe toată întinderea și grosimea sa, cu atrofie consecutivă, astfel încât muscularis mucosae vine în contact cu epiteliul de suprafață (G.parenchimatoasă, caracteristică pentru anemia Biermer).Diagnosticul formei anatomo-clinice: G.atrofică se caracterizează prin scăderea debitului acid sub 3-5 mEq/h, cu aspect histopatologic caracteristic de G.parenchimatoasă, asociat cu anemie Biermer, sau mai rar, feriprivă tip Kaznelson-Hayem-Faber; G.hipertrofică: debit acid crescut peste 22-25 mEq/h; biosia relevă multiplicarea celulelor parietale; se descriu: gastropatia hipersecretorie; G.hipertrofică gigantă Ménétrier(poliadenomatoza difuză a mucoasei gastrice, în cursul căreia stomacul poate atinge 800-1000 g) și sindromul Zollinger-Ellison (pag.); G.granulomatoasă(alergică, bacilară, luetică). Gastritele cronice pot fi difuze sau localizate (de ex., atrezia fibroasă a antrului la adult). Diagnos-

ticul patogenic: prezența infiltratului inflamator, a Ig la nivelul mucoasei gastrice și a anticorpilor serici anti-celule parietale sugerează existența unui mecanism etio-patogenic imun în geneza gastritelor cronice. Fenomenul imunologic pare cert în G.atrofică de însoțire a anemiei Biermer, unde Ac.anti-celule parietale sînt pozitivi în 90 % din cazuri și se asociază cu Ac.anti-factor intrinsec, anti-complement, anti-melanină (vitiligo), anti-insule Langerhans pancreatice (diabet), anti-tiroidieni(tiroidite autoimune),anti-cortico-suprarenalieni.

Diagnosticul diferențial este al sindromului algo-dispeptic, eventual al sd.consumptiv. Se vor exclude (prin examen radiologic, endoscopic și biptic) ulcerul gastric, polipii și neoplaziile digestive cu gastrită de însoțire. Tratamentul gastritelor cronice: corectarea deprinderilor alimentare, evitarea fumatului și excitantelor (cafea,ceai) și a medicației cu potențial iritant gastric; suprimarea factorilor etiologici(focare de infecție dentare, otice, amigdalene; tratament antituberculos, antiluetic, antialergic);tratamentul simptomatic constă în administrare de antiacide și antispastice (a se vedea ulcerul peptic); se asociază piridoxină (vit.B₆) în administrare parentală, acid ascorbic, vit.A cu rol trofic asupra mucoasei gastrice; tratamentul de substituției al eventualei anemii asociate (B₁₂ în anemia Biermer; acidopeps + săruri de fier per os în anemia Kaznelson-Heyem-Faber -pag.).Tratamentul chirurgical(gastrectomie) se indică în gastrita hipertrofică cu pierderi mari de albumine sau cu sindrom dureros tenace, care nu cedează

ză la tratament medical. Supravegherea în ambulator: în caz de gastrită atrofică se efectuează bianual radioscopie gastro-duodenală (eventual, și endoscopie) pentru decelarea ulcerului sau carcinomului gastric. Se supraveghează starea generală, regimul alimentar, tratamentul anemiei asociate. În cazul apariției sindromului consumptiv sau al modificării simptomatologiei, se impune spitalizarea pentru investigații.

3.-ULCERUL PEPTIC.

Definiție: pierdere de substanță benignă și limitată, unică sau multiplă, interesând mucoasa și musculosa tubului digestiv cuprins între porțiunea inferioară a esofagului și jejun, prezentând caractere clinice și de laborator specifice, în funcție de localizare.

Termenul de "ulcer peptic" este folosit de literatură anglo-saxonă și exprimă consensul actual asupra mecanismului fiziopatologic al ulcerului benign (dezechilibru între potențialul de autoagresiune al secreției clorhidropeptice și rezistența mucoasei). Sinonime: ulcer gastro-duodenal; boală ulceroasă (noțiune patogenică, sugerând particularitățile de teren pe care survine afecțiunea).

Diagnosticul pozitiv și diferențial al ulcerului peptic:

1.-Ulcerul gastric. Afectează adultul de vîrstă mijlocie, predomină la bărbați și reprezintă 25 % din totalul ulcerelor peptice. Diagnostic pozitiv: a.-clinic: senzație de plenitudine, dureri cu caracter colicativ sau de arsură, de intensitate medie, accentuate post-prandial, uneori însoțite de grețuri, situate în etajul superior abdominal, în general la stînga liniei mediane. În majoritatea cazurilor însă, ulcerul gastric evoluează asimptomatic și se relevă tardiv, prin complicații (HDS, perforație, malignizare); b.-studiul secreției gastrice relevă un debit acid normal (22-25 mEq/h). Aclorhidria ridică suspiciunea unui carcinom gastric. Hiperaciditatea (cazuri excepționale) sugerează asocierea unui ulcer duodenal; c.-examenul radiologic este esențial pentru diagnostic: UG benign se traduce printr-o nișă cu zonă de edem în jur, situată pe porțiunea verticală a micii curburii, care

depășește conturul gastric baritat. Prezintă versanții supli, inegali, iar dacă este de dimensiuni mari și cu pedicul îngust, permite evidențierea a trei straturi: bariu, secreție, aer (nișa Haudeck); d.-endoscopia cu examen citologic consecutiv confirmă diagnosticul în 93 % din cazuri. //Diagnosticul diferențial se face cu neoplasmul gastric ulcerat, pe baza: examenului radiologic (nișa, situată pe porțiunea orizontală a micii curburii sau în apropierea unghiului, pe care îl deschide, datorită infiltrației carcinomatoase adiacente, prezintă pereții rigizi, versanții egali; alteori: "nișă în lacună" - imagine caracteristică); gastroscopiei (cu studiul citologic al sucului gastric și biopsia leziunilor suspecte); probei terapeutice: pacientul este supus tratamentului intensiv antiulceros (pag. 410) asociat timp de 2-3 săptămâni cu lavaj gastric glucozat, soluție 20 %, 150 ml.; dimineața, la jeun, se introduce pe sondă Bihorn 150 ml. soluție glucozată 20%, care se extrage după 20-30 min. (în total: 15 ședințe). Dacă după acest interval nișa nu s-a redus cu cel puțin 1/2 din dimensiunile anterioare, se consideră ca foarte probabilă natura malignă și se intervine chirurgical de urgență.

2.-Ulcerul duodenal Diagnostic pozitiv: a.-clinic, simptomatologia este caracteristică: pacientul prezintă pirozis, senzație de foame dureroasă matinală (epigastralgii cu caracter de "crampă") calmată parțial de ingestia de alimente, reapărind post-prandial tardiv (aprox. la 2-3 h), survenind în crize cu durată de 2-3 săptămâni, fără interval liber pe durata celor 24 h, și ritmicitate primăvară-toamnă. Perioada algică poate debuta cu vărsături acide, dar (în absența complicațiilor) acestea cedează spontan, în prima zi. Pacientul prezintă intoleranță la suc de carne (supe) - semn patognomic, și este constipat; b.-studiul secreției gastrice relevă hipersecreție și hiperaciditate (debit acid maxim peste 25 mEq/h). Valori bazale depășin 47 mEq/h și care rămân aproape nemodificate după stimularea cu histamină, sugerează eventualitatea sindromului Zollinger-Ellison. Aclorhidria exclude ulcerul duodenal; c.-în acest context clinic și biologic, ex. radiologic confirmă diagnosticul, relevând nișa la nivelul bulbului duodenal, înconjurată de edem "în cocarță" + benzi radiare de scleroză sau deformare persistentă a bulbului, în funcție de

vechimea procesului. Diagnosticul diferențial se face cu ulcerul gastric (tablou clinic + debit acid maxim + examen radiologic, eventual endoscopie) și cu sindromul Zollinger-Ellison (ulcere peptice multiple, debit acid maxim peste 47 mEq/h datorită unei tumori pancreatice non-beta cu secreție excesivă de gastrină).

Diagnosticul anatomo-patologic al ulcerelor peptice.

1.-Caractere generale: pierderea de substanță interesează mucoasa și musculoasa, relevând un soclu scleros și margini abrupte, la nivelul cărora musculoasa se unește cu mucoasa digestivă; se asociază leziuni arteriale și hiperplazie nervoasă. 2.-Particularități: în puseul algic: "soclul" pierderii de substanță (fundul ulcerului) are aspect fibrino-leucocitar, sub care se constată capilare dilatate și congestionate, într-o masă de țesut conjunctiv tânăr, cu infiltrat limfo-plasmocitar bogat; ulcerul calos gastric corespunde unor leziuni vechi, stabilizate: crater voluminos, cu pliuri rigide, soclu neregulat, burjonant; "vindecarea" ulcerului: cicatrizarea este totdeauna imperfectă, deci diagnosticul poate fi pus retroactiv.

Diagnosticul complicațiilor ulcerelor peptice.

1.-complicații acute: a.-HDS: survine în 16-30 % din cazurile de ulcer peptic. Când artera erodată este stomahică, splenică sau pilorică (în ulcerul gastric) sau pancreaticoduodenală sau gastro-duodenală (în ulcerul duodenal), hemoragia este de gravitate excepțională și impune intervenție chirurgicală de urgență ("ulcer angio-terebrent"). În prezența hematemezei și melenei, diagnosticul de HDS este simplu; se vor exclude: hemoptizia sau epistaxisul înghițite, sîngerări cu punct de plecare în cavitatea bucală (hemosialhemeza) și faringe, colorația roșie a vărsăturilor prin băuturi sau alimente ingerate; modificări de culoare a scaunului prin ingestie de medicamente (bismut, fier, cărbune). Menționăm că o HDS masivă poate determina accelerarea tranzitului intestinal cu eliminare inferioară de sînge roșu, nedigerat. În absența hematemezei și melenei, diagnosticul de HDS se poate preciza prin decelarea semnelor de hemoragie internă: paloare, transpirații, sete intensă, puls mic și rapid, hipotensiune arterială. Nu se va aștepta apariția hematemezei sau melenei, ci se va transporta pacientul într-un serviciu de chirurgie.

Menționăm că HDS poate fi semnul revelator al unui ulcer peptic până atunci necunoscut;

b.-perforația: acută: durere vie, instalată brusc, "care se prelinge" din epigastriu în flancul și fosa iliacă dreaptă, cu apărare musculară, ulterior contractură, înlocuirea matității hepatice cu hipersonoritate, Douglas sensibil, semilună aerică suprahepatică, leucocitoză. Uneori se asociază HDS; perforația acoperită (ulcer penetrant în pancreas, ficat sau acoperit de peritoneu). Clinic: epigastrelgii intense, prelungite, neritmate de mese. Diagnosticul este suspiciat radiologic în fața unei nișe de dimensiuni mari (uneori, cu aspect Haudeck) și se precizează intraoperator;

2.-complicații cronice: a.-ulcerul "rebel": simptomatologia clinică, radiologică, endoscopică este rezistentă la tratament. Au fost implicați: factori nutriționali (carența alimentară la subiecții în vârstă), vasculari, psiho-motori. Se va exclude prezența unui sindrom Zollinger-Ellison; a unei perforații acoperite; a unei malignizări (în ulcerul gastric);

b.-stenozele: 1.-piloro-duodenală (obstacol la nivelul bulbului duodenal sau porțiunii post-bulbare): se suspiciunează la un ulcer cunoscut, care prezintă senzație de plenitudine gastrică, clapotaj matinal, eventual semnul Küssmaul, grețuri și vărsături post-prandiale tardive, fără dureri, în care se recunosc alimente ingerate cu 24 h înainte, sindrom consumptiv lent. Radiologic, se constată lichid de stază peste 300 ml., cu hiperperistaltism și întârziere în evacuarea pilorică. Ulterior, fazele de hiperperistaltism alternează cu faze de atonie, stomacul se distinde, evacuarea bariului durează peste 4 ore (stenoză "decompensată"). Dacă stenoza este semnul revelator al suferinței digestive, se pune problema diagnosticului diferențial cu cancerul piloric (endoscopie); 2.-stenozele medio-gastrice (în caz de ulcer situat pe mica curbură): simptomatologia este similară stenozei piloro-duodenale; diagnosticul este exclusiv radiologic;

c.-malignizarea: nu se întâlnește în ulcerul duodenal și este discutabilă în UG (în realitate ar fi neoplazii gastrice ulcerate, eronat diagnosticate la debut). Precizarea se face endoscopic (cu biopsie consecutivă).

Tratamentul ulcerelor peptice(UP).

Bazele fiziopatologice ale terapiei. Geneza UP este rezultatul dezechilibrului între agresiunea clorhidro-peptică și mecanismele defensive ale mucoasei digestive, dezechilibru determinat de: 1.-hipersecreția acidă gastrică de origine vagală, gastrinică sau prin creșterea masei secretorii gastrice (ultimile două situații, în sd. Zollinger-Ellison), sau determinată de refluxul duodeno-gastric. Rezultat: ulcer duodenal sau ulcere multiple; 2.-diminuarea apărării peretelui gastric prin diminuare cantitativă sau alterarea mucusului și a epitelului de suprafață (cu retrodifuziunea ionilor de hidrogen), prin perturbarea vascularizației peretelui gastric sau prin modificarea tensiunilor cinetice între mucoasa și musculatura gastrică. La aceste două elemente esențiale se asociază: a.-factori familiali, genetici, psiho-somatici; b.-factori endocrini (hiperparatiroidie cu hipercalcemie, care stimulează secreția gastrinică); c.-factori nutriționali (exces de condimente, alimentație la ore neregulate, în condiții de stress), tabagismul, excitantele (cafea, ceai); d.-factori iatrogeni (medicație "ulcerogenă": aspirină, salicilați, fenilbutazonă, corticosteroizi, indometacin, reserpină, propranolol); e.-stressul (arsuri, traumatisme întinse).

Scopul terapiei UP: ameliorarea durerii, obținerea cicatrizării ulcerului, prevenirea complicațiilor, diminuarea frecvenței recăderilor.

Tratamentul UP: 1.-în criză: repaos la pat timp de 2-3 săptămâni, preferabil în spital (se întrerupe cercul vicios al stressurilor zilnice din mediul familial și profesional). Se administrează în același scop unul din următoarele medicamente: anxiolitice (Hidroxizin, tb a 25 mg, 1-4/24 h), sedative (Diazepam, tb a 2 sau 10 mg, în doză zilnică de 10-20 mg) sau hipnotice (Fenobarbital tb a 100 mg, seara) în funcție de toleranță și climatul psihic individual. Psihoterapia poate fi utilă. Regimul alimentar: este viu controversat; majoritatea autorilor recomandă în puseele hiperalgice dietă lactată: se administrează, 1-2 l. lapte rece sau de la gheață, îndulcit (5%), îmbogățit cu smântână proaspătă (25%) și agrementat cu vanilie, cacao, ciocolată; se repartizează întreaga cantitate în 6-8 prânzuri în 24 h, eventual un prânz suplimentar la ora 24⁰⁰. Durata regimului lactat: maximum 5 zile. Avantajele regimului lacto-zaharat sînt: 1.-neutralizează acidul clorhidric; 2.-prin conținutul său în grăsimi determină alungirea perioadei de repleție gastrică, întîrziînd evacuarea și inhibînd astfel secreția clorhidro-peptică; 3.-diminuă refluxul gastro-esofagian. Pericol major: în administrare îndelungată poate determina

"sindromul lapte-alkaline", care se manifestă prin insuficiență renală acută+alcaloză, cu hipercalcemie și nefrocalcinoză. Din acest motiv, regimul lacto-zaharat se prescrie cel mult 5 zile, după care va fi îmbogățit progresiv, prin adăugarea de creme, compoturi, etc., până se ajunge treptat, în funcție de toleranță, la regimul quasi-normal("de cruțare"). Acesta comportă următoarele restricții alimentare: condimente, alcool, excitante(cafea, ceai), supe de carne, sosuri și dulciuri concentrate. Mierea poate fi administrată, de la caz la caz. Se vor evita, de asemenea, fructele acide sau necoapte, grăsimile prăjite. Tutunul este strict interzis atât în pușeu, cât și în afara perioadelor evolutive. Se recomandă mese la ore regulate, cu evitarea tahifagiei, a masticației insuficiente și a stărilor de stress în timpul mesei. Dacă pușul nu este hiperalgic, se poate renunța la regimul inițial exclusiv lactat, în favoarea regimului "de cruțare" complex.

Tratamentul medical: a.-antiacide: se adresează, ca și regimul dietetic, primului factor din ecuația genezei UP (secreției clorhidro-peptice crescute). Scopul tratamentului este ridicarea pH-ului sucului gastric peste 5, valoare la care acțiunea proteolitică a pepsinei este abolită. Administrarea antiacidelor înainte de masă determină tamponarea pH-ului numai pentru 20-30 min, datorită evacuării gastrice rapide a stomacului în depleție. Administrate post-prandial (la 1 h), durata acțiunii este de 4 ore. Alegerea preparatului antiacid se face în funcție de toleranță: carbonatul de calciu: antiacidul cel mai eficient, dar produce încetinirea tranzitului intestinal, hipercalcemie(pericol: stimularea secreției de gastrină cu rebound al acidității gastrice) și hipercalcemie(urie(pericol: nefrocalcinoză); oxidul de magneziu(Magnesia Usta) și trisilicatul de magneziu: sînt contraindicate la pacienții cu tulburări de tranzit (provoacă diareea) și în insuficiența renală; hidroxidul de aluminiu (antiacidul de elecție, dar determină încetinirea tranzitului intestinal și împiedică absorbția altor medicamente administrate concomitent); sărurile de bismut: sînt opace la razele X, colorează în negru materiile fecale și determină encefalopatii severe, cu tulburări de conștiență, mioclonii și incontinență sfincteriană, care cedează însă la întreruperea tratamentului; absolut contraindicat:

bicarbonatul de sodiu, datorită fenomenului prompt de "rebound" al acidității gastrice, aportului masiv de sodiu și pericolului de alcaloză. Diferitele antiacide enumerate se pot asocia, pentru a se contracara efectele negative asupra tranzitului, pornind de la formula: Rp/ Carbonat de calciu 80g; Mg.Usta 20 g.Mfp, pentru un pachet; DS intern, 1 linguriță după fiecare masă. Formula se referă la cazurile cu tranzit normal. Când există tendință la diaree, se crește doza de carbonat de calciu, scăzând corespunzător doza de oxid de magneziu, până la excluderea sa, și invers, în cazul predominanței unui tranzit lent. Hidroxidul de aluminiu (Alucol) se administrează în general singur, sub formă de pulbere, în doză de 0,5 g după fiecare masă. Ritmul de administrare și doza zilnică variază, evident, în funcție de fenomenele clinice: în crizele hiperalgice se poate administra antiacidul ales din oră în oră în cursul zilei și la interval de două ore noaptea, sau continuu, goutte-à-goutte, pe sondă nazală. În puseele de intensitate medie, se administrează de 6 ori pe zi (la interval de 1 h după fiecare masă), eventual o dată - de două ori în cursul nopții; în episoadele algice minore sau în tratamentul de durată, doza se reduce la 3 administrări/24 h. Dintre produsele farmaceutice mai frecvent utilizate menționăm: Ulcerotrat (sin.: Rotter-Olanda), conținând azotat bazic de bismut, carbonat bazic de magneziu, bicarbonat de sodiu, coajă de crăpin, rădăcină de calam; poate provoca fenomene de rebound acid datorită bicarbonatului de sodiu; Ulcomplex: asociază un sedativ, cu un antispastic și un antiacid: meprobamat + scopolamină + hidroxid de aluminiu; Trisilicalm (trisilicat de magneziu), Gastrisan (beladonă + oxid de magneziu + cărbune medicinal), Gastrosedol (carbonat de bismut + carbonat de magneziu + silicat de aluminiu hidratat + cărbune medicinal + ulei de anason). Dintre preparatele de import menționăm: Phosphalugel (Fosfat de aluminiu), Gelusil-Lac (silicat de magneziu, aluminiu hidratat + pulbere de lepte), Masigel (trisilicat de aluminiu). Produsele farmaceutice enumerate mai sus se administrează în același ritm nictemeral ca și antiacidele simple (în funcție de intensitatea fenomenelor clinice);

b.-antagoniștii receptorilor H₂ histaminici: se

administrează cimetidina (Tagamed: 0,8 - 2 g/zi, repartizat în doze egale după fiecare masă + o priză înainte de culcare). Acționează prin inhibarea secreției acide la nivelul celulelor fundice. Tratament de elecție: în ulcerul duodenal și sd. Zollinger-Ellison (Z-E);

c.-inhibitorii gastrinei (oxetazina): în curs de experiment clinic (tratament de elecție în sd. Z-E);

d.-anticolinergicele: diminuează secreția gastrică acidă și activitatea motorie a stomacului, dar numai în doze care sînt la limita toleranței (deci produc efecte secundare: xerostomie, vertije, tulburări de vedere, uneori fenomene psihice). Dozele bine tolerate sînt aproape inefficiente asupra mucoasei gastrice ("placebo logic"). Se administrează imediat înainte de fiecare masă și cu 30 min. înainte de culcare. Preparatele mai frecvent utilizate sînt: Atropină (f. a 1 mg) în doză de 1/2 mg. la 8-12 h; T-ra belladonnae pic. X x 3 /zi sau un preparat farmaceutic compus: Lizadon (papaverină + atropină + fenobarbital, supozitoare I x 3 /zi; lizadonul sub formă de tablete este contraindicat, datorită asocierii cu aminofenazonă -potențial ulcerogen); Foladon Tb I x 3/zi (alcaloizi totali din răd. de beladonă); Fobenal Tb I x 3 /zi (=Foladon + fenobarbital); scopolamina: Scobutil (Tb I x 3/zi, fiole I-III pe zi, inj.i.m. sau i.v.) Se evită Scobutil compus fiole sau supozitoare, datorită asocierii de aminofenazonă. Dintre anticolinergicele de sinteză menționăm: propantelina (Pro-Banthine, Neopepulsan cp. a 15 sau 50 mg: se administrează 15 mg de 3 ori pe zi + 30 mg. la culcare); diphemanil (Prantal, cp. I x 3/zi), bromură de prifinium (Riabal retard, cp. I x 2/zi), isopropamida (Darbid), oxifenciclamina (Daricon) etc.

Alte substanțe care modifică activitatea gastrică motorie și secretorie sînt derivații de ortopramidă: 1.- metoclopramidă (Primperan, Reglan, tb și f. a 10 mg: prezintă acțiune antiemetică, antispastică și de facilitare a evacuării gastrice; se administrează în doză de 5-10 mg x 3/zi); 2.- sulpiridul (Dogmatil, gelule a 50 mg și f. a 100 mg): reglează peristaltismul și fluxul sanghin gastric. Se administrează 150-200 mg/zi, repartizat în 2 sau mai multe doze, înainte de masă. Menționăm că unii autori încep tratamentul antispastic numai dacă fenomenele algice nu au cedat după 4-5 zile de

regim alimentar + administrare de antiacide.

Contraindicațiile anticolinergicelor sînt: ulcerul gastric (întîrzie evacuarea, cu excepția metoclopramidei), stenoza pilorică, esofagita de reflux, glaucomul (administrarea concomitentă de Ederen, cp. a 250 mg, I/6 h, poate contracara în cazul glaucomului administrarea de atropină). În aceste cazuri se poate administra: Papaverină, . a 40 mg (I-IV/zi), inj.im; Novocaină sol.1% 10 ml. de 3-6 ori/zi (ambele sînt de preferat în stenoza pilorică -pot îndepărta spasmul supraadăugat și ameliora simptomatologia- și sînt contraindicate în adenomul de prostată).

e.-medicamente care creșc rezistența mucoasei la acțiunea sucului gastric: 1.-anti-pepticele (polizaharide sulfatate, care formează o peliculă protectoare pe mucoasa gastrică): Ebimar, cp.II x 4-5/zi (se administrează între mese); Phosphalugel (datorită asocierii de pectine și agar-agar la fosfatul de aluminiu, prezintă și acțiune anti-peptică); 2.-sucul de Glycyrrhiza glabra (Radix Liquiritiae; lemn dulce): preparatul este comercializat sub denumirea de Biogastrone (Carbenoxolon sodic). Se administrează 100 mg x 3/24 h timp de 1 săptămîină, după care se reduce doza la 50 mg x 4/zi timp de 3 săptămîini. La pacienții peste 60 de ani nu se va depăși în tratament de atac doza de 250 mg/zi. Contraindicațiile carbenoxolonului sodic sînt: insuficiența cardiacă, hepatică, renală (în aceste cazuri se poate încerca extract de reglîșă deglicirinizat: Gefarnate);

f.-iradierea gastrică: se recurge la aceasta în cazul pacienților în vîrstă, cu episoade frecvente, hiperalgice, sau în cazul cînd intervenția chirurgicală este contraindicată; se administrează 1.600 R în decurs de două săptămîini pe regiunea epigastrică, în scopul reducerii secreției gastrice; efectul favorabil se produce în toate cazurile, dar în general durează numai 6 luni-1 an.

În concluzie: în UP în criză se recomandă: repaos, sedative + regim (eventual, primele zile: dietă lactată) + un antiacid + anticolinergice. Particularități: în UG: se evită anticolinergicele; se administrează carbenoxolon (Biogastrone) în ulcerul duodenal; se asociază cimetidina (Tagamed).

2.-Tratamentul și supravegherea UP în afara crizei:
regimul complex "de cruțare" va fi menținut strict 5 ani de la ultimul puseu, iar interdicția tutunului, toată viața; tratamentul antiacid (la care, în ulcerul duodenal, se asociază și un anticolinergic) va fi urmat timp de 1 an de la ultimul puseu. Controlul clinic se efectuează la 2-3 luni în primul an, ulterior, numai în caz de recidivă. Se vor evita medicamentele ulcerogene, dar dacă va fi necesară corticoterapia, se va asocia un antiacid + Atropină (efect îndoielnic de protecție).

II.-Tratamentul complicațiilor UP.

a.-HDS: se internează obligatoriu, chiar dacă sîngerarea este minoră. Dacă hemoragia nu se oprește spontan în 48 h, se intervine chirurgical. Aprecierea cantității de sînge pierdut se face în funcție de următorii parametri: a.-date anamnestice: modul în care a apărut și evoluat hemoragia; antecedentele personale patologice; b.-date de laborator: sînt dificil de interpretat în primele ore (valorile pot fi normale, datorită mecanismelor de adaptare; valorile Hb, GR și Ht scăzute arată că hemoragia a debutat cu ore sau zile înainte. Scăderea acestor parametri poate continua chiar cîteva zile după sfîrșitul hemoragiei; hemodiluția atinge maximum la 30 de ore de la debut; hiperleucocitoza + GR normale = hemoragie abundentă; hiperazotemia poate fi considerată un criteriu de apreciere a gravității în absența vîrșăturilor, șocului și tulburărilor hidro-electrolitice. Determinarea volumului sanghin prin metode izotopice este cea mai valoroasă probă); c.-criterii clinice de gravitate: subiectiv: anxietate, sete, agitație sau prostrăție; obiectiv: paloare, absența recolorării dungii albe după presiune la nivelul tegumentelor frunții; dacă anemia mucoaselor se asociază cu tenta icterică a conjunctivelor, hemoragia durează de mult timp; puls mic și rapid, TA scăzută, pînă la colaps. Tratamentul HDS-masive (care depășesc 30 % din volumul sîngelui total al bolnavului): a.-poziția: Trendelenburg; b.-transfuzii: izogrup, izo-Rh; valoarea hematocritului (Ht) sub 30 % și a Hb sub 50 % indică transfuzia cu sînge integral sau masă eritrocitară. Obligatory, 1 g de calciu la 3-4 fl. de sînge. Se vor administra cantități suficiente de sînge. Teama de creștere a TA este doar ipotetică, în timp ce pericolele hipovolemiei sînt certe: risc de anurie, infarct miocardic, ramolism cerebral. Cînd s-au perfuzat deja 3.000 -5.000 ml sînge, fără să se fi corectat pierderile, înseamnă că hemoragia este arterială (ulcer angio-terebrent) și se impune intervenția chirurgicală; c.-perfuzie de substituenți: aplicabilă și la domiciliu, și în timpul transportului. Evită transmiterea HVB

și reface volemia mai rapid decât sîngele. Se pot administra: MacroDEX (dextran 70): doza inițială este de 500-1000 ml, perfuzie în jet rapid. Soluția trebuie să fie transparentă. Dacă sîngerarea continuă, se administrează și sînge în părți egale (în perfuzoare separate !), fără a depăși 2.500 ml MacroDEX /24 h. Contraindicații : trombocitopenie, alergii; Rheomacrodex (dextran 40): efect volemic rapid și de scurtă durată (2-3 h). Crește fluxul sanghin și diureza. Spre deosebire de MacroDEX, Rheomacrodexul , avînd greutate moleculară mai mică, scade vîscozitatea sîngelui (efect anti-aludges), intensificînd circulația la nivel capilar în stările de șoc. Se administrează 500-1000 ml în decurs de 30-60 min, apoi 500 ml în următoarele 24 h și cîte 500 ml/zi timp de 5 zile. La bolnavii deshidratați, se adaugă soluții cristaloides, în funcție de ionogramă. Se preferă administrarea de Manitol, care asigură și diureza osmotică.

De menționat: dextranul poate modifica coagularea sanghină și implicit, falsifică determinarea grupului sanghin.

În lipsa unor soluții macromoleculare, se vor administra, în timpul transportului, soluție glucozată sau ser fiziologic, dar acestea prezintă valoare volemică redusă;

e.-dacă nu s-a realizat hemostaza, la pacienții cu teren precar, la care intervenția chirurgicală e riscantă, se mai pot încerca: corticoizi, infiltrația nervului splanhnic, hipotensiune arterială controlată, refrigeratie gastrică prin lavaj continuu cu apă de la gheață;

f.-reechilibrarea hidro-electrolitică: după refacerea volemiei, este necesară administrarea unei cantități de lichide care să asigure o diureză de cel puțin 800 ml/zi. De aceea, la ieșirea din șoc, bolnavul va primi 2500-3000ml lichide și 10-20 g NaCl, fie per os, fie parenteral, în funcție de ionogramă. Alimentația în HDS constă în 20-30 ml lapte sau smîntînă, administrată din oră în oră. Dacă nu tolerează laptele, se pot administra cantități mici de suc de fructe congelat, pe care pacientul le suge. A doua zi de la sîngerare sînt permise 12-14 mese, compuse din 150-200 ml lapte . Începînd din a treia - a șaptea zi, regimul se îmbogățește progresiv, ajungînd similar celui din ulcerul necom-

plicat. În hemoragiile digestive prin leziuni acute (ulcere acute gastrice sau duodenale, gastrite acute hemoragice) se administrează: dieta menționată; pansamente gastrice fără bismut, în cantitate mare; coagulante (trombină uscată sterilă) amestecate cu pansamente gastrice; instilații gastrice cu noradrenalină; lavaj gastric pe sondă Einhorn à demeure cu apă de la gheață; infiltrație splanhnică bilaterală; perfuzie cu extracte hipofizare; tranchilizante, anxiolitice. Tratatamentul chirurgical se impune în caz de eșec al metodelor menționate (= în mai puțin de 10 % din cazuri);

b.-stenoza pilorică: se evacuează conținutul gastric pe sondă Einhorn și se practică lavaj gastric cu ser fiziologic călduț pînă cînd nu se mai extrag resturi alimentare, iar lichidul apare limpede, după care se efectuează gastroscopia pentru precizarea diagnosticului etiologic; dacă nu este posibilă endoscopia, se va practica lavaj gastric intermitent pe sondă Einhorn à demeure, după care se introduce pe sondă pansamente gastrice (12-24 h), concomitent: Papaverină f.i i.m. la 6 ore interval, Novocaină pe sondă (în absența sîngerării), 1%, cîte 10 ml la 4 ore. Sînt formal contraindicate anticolinergicele (accentuează staza) cu excepția metoclopramidei (Reglan), care facilitează evacuarea. Se practică, de asemenea, reechilibrare hidroelectrolitică în funcție de ionogramă. Dacă stenoza a fost funcțională (spasm) sau organică edematoasă (în cazul ulcerului piloric), simptomatologia se ameliorează în 24 ore. Persistența fenomenelor clinice sau decelarea sclerozei pilorice sau antro-pilorice impun intervenția chirurgicală;

c.-malignizarea: a se vedea tratamentul CC.gastric;

d.-perforația: tratament exclusiv chirurgical.

III.-Tratatamentul chirurgical al UP:

1.-indicații: de urgență: în perforație și uneori, în HDS; în afara cazurilor de urgență: ulcerele cu pusee algice frecvente sau la care condițiile de viață nu permit respectarea regimului igienico-dietetic; ulcerul "rebel"; ulcerul gastric la care nișa nu s-a redus cu cel puțin 1/2 din dimensiunile anterioare după lavaj glucozat (observație: malignizare); sd. Zollinger-Ellison. Aprecierea oportunității intervenției chi-

rurgicale impune evaluarea prudentă a terenului (etilici, psihopați, tarați); 2.-posibilități tehnice: gastrectomia: îndepărtarea a 2/3 inferioare ale stomacului și bulbul duodenal (deci ulcerul + zona de secreție a gastrinei). Anastomoza se poate face gastro-duodenală (fiziologică, tip Péan) sau gastro-jejunală (Reichel-Polya sau Finsterer); vagotomia tronculară (secțiunea bilaterală a vagului pentru suprimarea secreției fundice)-prezintă dezavantajul tulburărilor de motilitate gastro-intestinale secundare; vagotomia selectivă (se secționează numai filetele destinate stomacului) și hiperselectivă (numai inervația fundusului); 3.-alegerea tehnicii: în UG: gastrectomie cu anastomoză Péan; dacă nu se poate realiza, se tentează vagotomia cu drenaj; în UD: actulamente se preferă vagotomia hiperselectivă; 4.-rezultate: mortalitatea postoperatorie variază, în funcție de tehnică și teren: 0-1% după vagotomie; 2-5% după gastrectomie. Recidive: în 27 % din cazuri după vagotomie și numai în 4% din cazuri după gastrectomie.

IV.-Patologia stomacului operat: I.-după gastrectomie se poate constata: 1.-sd.de stomac mic: senzație de plinitudine sau presiune postprandială, epigastralgie. Tratament: fracționarea rației alimentare în prinzuri mici, repetate; 2.-sindromul "dumping" ("to dump". a cădea, a se prăbuși): secundar destinderii bruște a ansei eferente, aceasta se torsionează și antrenează prin mecanism reflex (cu punct de plecare mezenteric) tulburări circulatorii cu transpirații, cefalee, hipotă până la colaps. Fenomenele survin în special după ingestia de dulciuri concentrate sau lapte îndulcit, care antrenează o cantitate mare de lichid în intestin pentru realizarea izotoniei. Tratament: mese mici, repetate, cu conținut lichidian redus; alimentația va cuprinde în special proteine și lipide; glucide în cantitate redusă și intercalate între celelalte principii alimentare; laptele se va administra în cantități mici, asociat cu carbonat de calciu. După fiecare masă se recomandă repaos în clinostatism timp de 30 min. Tratament medicamentos: poate fi utilă administrarea unui beta-blocant (Propranolol, 20 mg înainte de masă) asociat eventual cu un antiserotoninic, de ex. Peritol, cp.a 4 mg, cu 1 h înainte de masă. Dacă în decurs de 1 an nu s-a obținut ameliorarea, se re-intervine chirurgical; 3.-sd.de ansă aferentă: se manifestă

prin vărsături bilioase sau/și alimentare persistente, asociate eventual cu tulburări de tranzit. Se încearcă tratament cu Tetraciclină 2 g/zi timp de 5 zile, apoi 1 g/zi în funcție de simptomatologie, pentru siderarea florei microbiene dezvoltate exuberant în ansa oarbă. În general, nu se obține decât o ameliorare tranzitorie și este necesară reintervenția chirurgicală; 4.-sd. hipoglicemic post-prandial tardiv (unii autori îl numesc sd. "dumping tardiv", spre deosebire de sindromul dumping propriu-zis, denumit și "dumping-precoc"): survine la aprox. 1 1/2 h-2 h după masă, cu simptomatologie similară sindromului dumping precoce. Tratamentul constă în fracționarea meselor și reducerea glucidelor din alimentație; 5.-alte complicații posibile sînt: intoleranța alimentară la lactoză, ulcerul peptic de anastomoză, cancerul de bont gastric; II-după vagotomie se pot constata: a.-tulburări de deglutiție; b.-achalazie; c.-sd. de malabsorbție cu malnutriție secundară (deficit în fier, B₁₂, vitamine liposolubile, acid folic, calciu etc.) Se poate încerca tratament cu tetraciclină în dozele menționate mai sus, sau colestiramină (Cuemid, Questran, Quantalan 4-12 g/zi în trei prize) și tratament parenteral de substituție.

V.-Supravegherea ambulatorie a UP operat constă, în absența oricărei simptomatologii, în efectuarea examenului clinic și biologic (hemogramă, ionogramă, electroforază) la 2-3 luni în primul an, apoi la 6 luni, în scopul relevării unui sindrom carențial latent și corectarea acestuia; în prezența sindroamelor postoperatorii menționate, se va supraveghea regimul igienico-dietetic și tratamentul medicamentos, recomandîndu-se intervenția chirurgicală în cazul persistenței simptomatologiei.

5.-Tumorile gastrice.

A.-Tumori benigne: a.-de origine epitelială: 1) adenome (proliferarea elementelor glandulare ale mucoasei): sînt localizate mai frecvent la nivelul antrului, izolate sau multiple, degenerază în aprox. 25 % din cazuri; 2) tumori vilozice (degenerază totdeauna); 3) tumori carcinoide (deși potențial maligne, evoluează mult timp localizat; sînt formate din celule cu granulații argentafine și se manifestă clinic prin eli-

berare iterativă de serotonină și histamină - a se vedea sd. carcinoid al intestinului subțire); b.-de origine conjunctivă; a.-cu punct de plecare muscular: leiomiomele și tumorile mioide; b.-cu punct de plecare nervos: neurofibrome și schwannome (neurinoame), uneori de dimensiuni impresionante; evoluează spre ulceratie și degenerescență malignă. Alte tumori conjunctive (lipoame, hemangiome etc.) sînt întîlnite excepțional; c.-tumori disgenetice: teratoame, hamartoame, choriostoame (pancreas aberant, incluzii intestinale intragastrice). Diagnosticul se relevă clinic, prin dureri de intensitate variabilă, HDS, abdomen chirurgical. În cazuri excepționale, primul semn poate fi decelarea palpatorie a tumorii epigastrice. Radiologic, natura benignă a tumorii poate fi sugerată de conturul regulat al lacunei. Precizarea se face prin endoscopie sau laparotomie exploratorie cu biopsie. Tratamentul tumorilor benigne gastrice este exclusiv chirurgical.

B.-Tumori maligne: 1.-primitive. Carcinomul gastric (TM cu punct de plecare epitelial) recunoaște două forme histologice: a.-Cc. diferențiate glandulare (structură glanduliformă, realizînd aspectul de tuburi ramificate, neregulate, anastomozate și dispuse anarhic într-o stromă inflamatorie); trabeculare (cordoane de celule polimorfe); mucosecretante; b.-Cc. nediferențiate. În funcție de gradul de extindere, se definesc următoarele stadii (importante prognostic): std. 0: carcinomul "in situ": corespunde unei leziuni strict intraepiteliale; std. I: proces tumoral infiltrînd mucoasa, dar care nu depășește muscularis mucosae; în std. II este invadată submucoasa; în std. III, procesul neoplazic atinge peretele muscular, iar std. IV corespunde prezenței metastazelor. Macroscopic, se pot realiza următoarele aspecte: cancer ulcerant (în std. 0 și I = ulceratie plană, neregulată, cu reacție fibroasă în jur; în std. II-III și IV, poate simula ulcerul peptic cu localizare gastrică); infiltrant (procesul limitat numai la mucoasă sau cu extindere în grosime și suprafață la întreg peretele = "linita plastică") sau vegetant. Corespunzător aspectului macroscopic, ex. radiologic relevă în stadiul precoce rigiditate segmentară sau nișă "în platou" (superficială, întinsă, cu versanții egali) și infiltrație în jur, iar în stadiile tardive, aspectul de "tub rigid" (linita plastică), lacune multiple (Cc. vegetant), "nișă în lacună" (Cc. ulcero-vegetant) etc. Diagnosticul este sugerat

clinic de prezența unei simptomatologii digestive necaracteristice (sd. dispeptic gastric), uneori HDS, asociate cu sd. consumptiv, la un pacient între 50-60 de ani. Examenul radiologic, citologia exfoliatorie, endoscopia cu biopsie dirijată precizează diagnosticul. Tratamentul este chirurgical: a.-cu intenție curativă (gastrectomie parțială sau totală); b.-paliativă (se îndepărtează numai parțial tumora și se asociază chimioterapie: 5-FU, Bleomicină). Radioterapia nu este utilă. Rezultate: în absența metastazelor ganglionare: 23,5 % din cazuri supraviețuiesc peste 5 ani; prezența metastazelor ggl. determină "prăbușirea" indicelui de supraviețuire la 4%;

b.-sarcoamele gastrice: se întâlnesc relativ rar (0,3-5 % din totalitatea tumorilor gastrice). Sînt: hematosarcoame și sarcoame fuzocelulare (fibros, leiomiom, neuros, angiosarcoame). Particularitățile care permit suspiciunea de sarcom gastric sînt de ordin clinic (sd. dispeptic gastric + sd. consumptiv rapid la un pacient tînr) și radiologic: infiltrația sarcomatoasă determină aspectul de gastrită gigantă; dacă tumora este unică și de dimensiuni mari, se constată nuanță de "semiton" la locul de implantare (infiltrație peritumorală). Diagnosticul se confirmă biptic. Tratamentul este chirurgical. În cazul hematosarcoamelor cu localizare gastrică exclusivă sau concomitentă, chimioterapia comportînd prednison, vincristină, procarbazină, ciclofosfamidă (scheme MOPP, CVP etc.) poate determina supraviețuiri de 26-80 % la 5 ani.

2.-tumorile maligne gastrice secundare sînt rare și se extind prin contiguitate de la organele vecine sau pe cale limfatică și hematogenă în cazul hematosarcoamelor.

P A T O L O G I A D U O D E N U L U I

1.-Sindromul dispeptic duodenal (Hațieganu).

Sindromul dispeptic duodenal cuprinde un ansamblu de simptome care survin în diverse afecțiuni duodenale și care pot fi grupate în: a.-simptome dispeptice proprii: epigastralgie, dureri periombilicale (uneori cu caracter colicativ), grețuri și vărsături, uneori incoercibile; b.-simptome determinate de suferința organelor vecine: senzație de "gust amar", eructații, balonări; c.-simptome la distanță: sd. asteno-depresiv, migrenă, hipotă. Tratamentul este al afecțiunii de bază.

2.-Prolapsul mucoas gastro-duodenal.

Reprezintă invaginația intermitentă sau permanentă, segmentară sau circulară, a mucoasei inelului antral prepiloric la nivelul bulbului duodenal, determinată de laxitatea anormală a mucoasei. Factorii care pot determina creșterea laxității mucoasei sînt: deficitul musculaturii subiacente; îngroșarea mucoasei prin proces inflamator; exagerarea contracției antrale, secundară gastro-duodenitei cronice.

Diagnosticul poate fi sugerat clinic, de prezența sindromului dispeptic duodenal la un pacient în vîrstă. Examenul radiologic precizează diagnosticul, relevînd imaginea lacunară caracteristică, "în parasută", permanentă sau intermitentă, la baza bulbului duodenal. Diagnosticul diferențial se impune cînd prolapsul este permanent, deci imaginea lacunară persistă - cu tumorile benigne bulbare sau tumorile gastrice invaginate în bulb și se face prin endoscopie.

Tratamentul este exclusiv simptomatic (al antritei de însoțire - pag. 404).

3.-Dischinezia duodenală cu stază: în majoritatea cazurilor este secundară unor afecțiuni de vecinătate (pancreatice, hepato-biliare, intestinale), rareori primitivă. Se manifestă clinic prin sindrom dispeptic duodenal. Diagnosticul este radiologic (dilatarea duodenală, în special a segmentului D₂-D₃, modificări de relief ale mucoasei duodenale) și biologic (tubajul evidențiază un conținut duodenal tulbure, cu numeroase leucocite și germeni). Tratamentul este al afecțiunii de bază. Simptomatic, se recomandă: regim igienodietetic (mese mici, repetate, hiper- sau normocalorice, hipolipidice și moderat hiperglucidice, urmate de repaos postprandial în procubit sau decubit lateral drept (cel puțin 30 min.); stimularea motilității duodenale: insulină, 10 U s.c., cu 15 min. înainte de masa principală, în cure de trei săptămîni, repetabile dacă simptomatologia recidivează; metoclopramidă (Reglan, tb I x 3/zi); sedative (Diazepam tb a 2 mg de trei ori pe zi), eventual, radiații u.v. alternînd cu ultrascurte pe regiunea epigastrică. Contraindicație majoră: anticolinergice (accentuează staza).

4.-Duodenitele: sînt inflamații acute sau cronice

ale mucoasei bulbului duodenal. Diagnosticul pozitiv poate fi sugerat clinic (sd. dispeptic duodenal + sd. hemoragic, uneori grav) și radiologic (bulb cu evacuarea rapidă a substanței de contrast, eventual imagini lacunare multiple), dar se precizează exclusiv biptic (în cursul endoscopiei). Examenul histopatologic relevă vasodilatație capilară, infiltrat limfo-plasmocitar, leziuni epiteliale, exulceratii, atrofie vilozitară. Diagnosticul de formă clinică se stabilește de asemenea endoscopic. S-au descris: duodenita inflamatorie simplă (congestia mucoasei); duodenita erozivă (exulceratii, uneori cu aspect aftoid, sîngerînde); duodenita pseudo-polipoidă (hipertrofie a mucoasei). Duodenitele pot fi primitive sau asociate unor afecțiuni gastrice, ulcerului duodenal, afecțiunilor hepato-biliare sau intestinale. Tratamentul este al afecțiunii de bază și simptomatic (similar gastritelor).

5.-Ulcerul duodenal: a se vedea Ulcerul Peptic.

6.-Diverticulii duodenului: expansiuni saculare congenitale sau dobîndite, dezvoltate pe seama peretelui duodenal în totalitate (diverticuli "adevărați") sau numai a mucoasei (diverticuli "falși"). Clinic, sînt asimptomatici sau se manifestă printr-un sd. dispeptic duodenal. Diagnosticul este radiologic (deformație persistentă a curburilor bulbului duodenal sau imagini "sacciforme" pe cadrul duodenal). Complicațiile sînt: diverticulita acută, cu perforație; HDS; "sd. de ansă oarbă" determinat de diverticul(i) monstruos, cu stază și dezvoltare bacteriană exuberantă; angiocolite; pancreatite; rareori, stenoze duodenale sau degenerescență malignă. Tratamentul este al complicațiilor (chirurgical; al HDS; simptomatic, în cazul sd. dispeptic duodenal).

7.-Fistulele duodenale: a.-externe (cutanate): survin în general postoperator, în plăgi penetrante, corpi străini duodenali. Diagnosticul este radiologic (opacifierea tractului fistulos cu substanță de contrast -lipiodol ultrafluid). Tratamentul este exclusiv chirurgical; b.-interne (bilio-duodenale, duodeno-urinare etc.). Survin în afecțiuni litiazice, bacilare, neoplazice. Diagnosticul este radiologic, tratamentul chirurgical. O situație excepțională: fistula duo-

deno-aortică, manifestată prin hemoragie fulgerătoare, care nu mai are timp să se exteriorizeze(exitus subit).

8.-Stenozele duodenale ale adultului pot fi congenitale sau cistigate, prin obstrucții intraluminal (corpi străini), parietale(tumori, boala Crohn cu localizare duodenală, hematoame) sau prin compresiune extrinsecă (formațiuni tumorale sau chistice pancreatice). Diagnosticul poate fi sugerat clinic de prezența unui sd.dispeptic duodenal tenace, dar se precizează exclusiv radiologic.Tratamentul este chirurgical.

9.-Tumorile duodenului: sînt excepționale.

A.-tumorile benigne(epiteliale și conjunctive) se relevă prin sd.dispeptic duodenal, mai rar prin complicații(HDS -în special în tumorile de natură conjunctivă).Diagnosticul este radiologic (lacună unică sau multiplă) și endoscopic(biopsie dirijată). Intervenția chirurgicală se impune în complicații și în afara complicațiilor, în cazul schwannoamelor și adenomelor cu aspect vilos, care sînt susceptibile de malignizare. În celelalte cazuri se practică exereză cu ansa diatermică sau simplă supraveghere prin endoscopie anuală;

B.-tumorile maligne: predomină epitelioamele (80 % din tumorile maligne duodenale), apoi sarcoamele (10%) și tumorile carcinoide (10%).Diagnosticul este sugerat clinic, de asocierea sd.dispeptic duodenal cu un sd. de impregnație neoplazică, iar confirmarea este adusă de examenul endoscopic cu biopsie dirijată. Radiologic, se constată imagini lacunare, cu sau fără ulceratie și stenoză duodenală. Tratamentul este exclusiv chirurgical. În limfoamele maligne cu localizare exclusivă sau asociată duodenală, chimioterapia și iradierea locală pot determina remisiuni complete. Cu excepția acestor cazuri, prognosticul quo ad vitam este infaust(8 luni).

P A T O L O G I A I N T E S T I N U L U I

S U B Ţ I R E

Sindroamele de malabsorbție

Sindroamele de malabsorbție (SM) sînt expresia insuficienței morfo-funcționale de ordin cantitativ sau calitativ a intestinului subțire. Intrucît definiția cuprinde atît perturbările de digestie (care determină modificări calitative ale conținutului intraluminal -de ex.,insuficiența pancreatică) precum și tulburările propriu-zise de absorbție, termenul corect este de"sindroame de malasimilație"(care nu a intrat însă în uz).

2.-Cadru nosologic.

a.-Clasificarea SM:

I.-insuficiența cantitativă a organului de absorbție(sindromul de "intestin scurt"): rezecție intestinală sau bypass; gastro-ileostomia;

II.-insuficiența intestinală calitativă:

1.-modificări ale conținutului intraluminal:

A.-maldigestie: steatoreea postgastrectomie; deficit sau inactivare a lipazei pancreatice (în insuficiența pancreatică și sd.Zollinger-Ellison);

B.-scăderea concentrației sărurilor biliare în chimul intestinal: afecțiuni hepatice parenchimatoase; colesta-
ză intra- sau extrahepatică; proliferare bacteriană anormală în intestinul subțire("sindromul intestinului subțire contaminat"); sistarea ciclului entero-hepatic (rezecție intestinală, ileită regională); se-
chestrarea sau precipitarea sărurilor biliare(admi-
nistrare de neomicină, colestiramină sau carbonat de calciu);

C.-parazitoze.

2.-modificări ale peretelui intestinal:

A.-innăscute: enteropatia glutenică(sprue nostras), caren-
ța dizaharidazică, cistinuria, B.Hartnup, hipogamma-
globulinemie, abetalipoproteinemie etc.

B.-dobândite:

a.-afecțiuni inflamatorii sau infiltrative: enterita
regională(boala Crohn), enterite alergice, de ira-
diere, infecțioase, infiltrative (mastocitoze, he-
matosarcoame), sprue tropical, TBC intestinală,
colagenoze, endocrinopatii, afecțiuni dermatologi-
ce cu mecanism autoimun, enterita ulcerantă nespe-
cifică;boala Whipple;

b.-tulburări circulatorii: limfangiectazia intestinală;
boli cardio-vasculare;

c.-tumorile intestinului subțire.

În funcție de principiul alimentar care nu este tolerat de bolnav, se descriu SM globale(majoritatea) și SM disociate (în general, prin defect innăscut: enteropatia glutenică, cistinuria, malabsorbția monozaharidelor.

b.-Tabloul clinic al sindroamelor de malabsorbție este unitar și constă în : 1.-malnutriție globală și scădere ponderală; 2.-diaree(mecanism: deficitul de absorbție sau hipersecreție hidro-electrolitică la nivel intestinal; deficit de absorbție a bilei și acizilor grași); 3.-edeme(hipoproteinemie); 4.-nicturie(întârzierea absorbției apei); 5.-fe-
nomene hemoragice(deficit de absorbție a vit.K și hipopro-
trombinemie secundară); 6.-anemie(perturbarea absorbției

fierului, acidului folic, vit. B₁₂); 7.-fenomene neurologice (nevrită periferică prin deficit de vit. B₁₂ paralizii); 8.-durări osoase (hipoproteinemie + demineralizare prin malabsorbția calciului → osteomalacie); 9.-amenoree (hipopituitarism secundar malabsorbției proteice); 10.-eczeme (mecanism patogenetic necunoscut).

3.-Diagnosticul SM:

a.-depistarea SM se face prin: determinarea grăsimilor în materiile fecale (normal: sub 6 g/24 h); testul de absorbție al D-xilozei (după administrarea a 25 g per os, excreția urinară la 5 h depășește 4,5 g, iar nivelul maxim în sânge depășește, în mod normal, 30 mg/100 ml: testul explozează funcția de absorbție a glucidelor); determinarea proteinemiei, electroforezei, a hemoleucogramei, fierului seric, calcemiei;

b.-diagnosticul etiopatogenic se stabilește prin: 1.-interogatoriu: consum cronic de medicamente, poluare toxică alimentară, intervenție chirurgicală; 2.-examen biologic: studiul secreției gastrice (anaciditate; hiperaciditate); examen coproparazitologic; explorare hepato-pancreatică etc.; 3.-examen radiologic; 4.-biopsia intestinală (absolut obligatorie: în absența acestora nu se poate preciza diagnosticul).

4.-Diagnosticul și tratamentul principalelor SM:

I.-insuficiența intestinală cantitativă: "sd.de intestin scurt": survine secundar rezecțiilor întinse de ileon (peste 50 % din lungimea sa) și scurt-circuitării anatomiche sau chirurgicale. Se datorează deficitului de absorbție a secrețiilor digestive și principiilor alimentare și se manifestă prin diaree (uneori, peste 7 l/24 h), flatulență, denutriție severă. Tratamentul constă în rehidratare, corectarea tulburărilor electrolitice și alimentație parenterală. După 1-2 săptămâni se poate introduce, prudent, alimentația per os (inițial pe sondă, în concentrație izotonă și administrare continuă, ulterior fracționat) și îmbogățit progresiv (cu excepția lipidelor și a lactozei, care nu sînt bine tolerate). Se vor administra parenteral vitaminele liposolubile (ADEK) și vit. B₁₂. Dacă rezecția a interesat și valvula ileo-cecală, poluarea bacteriană retrogradă contribuie la agravarea sd.de malabsorbție și face necesară antibioterapia (a se vedea "sd.de contaminare intestinală");

II.-insuficiența intestinală calitativă:

1.-sindromul de "intestin subțire contaminat"

(sindrom de "contaminare intestinală"): în mod normal, i.s. conține maximum 10^4 germeni/ml de chim. În cursul rezecției gastrice, aclorhidriei, sd. de ansă aferentă, diverticulozei intestinale, stricturilor, fistulelor colo-gastrice sau colo-jejunale, în sprue tropical, în cazul diabetului sau colagenozelor, unde se constată reducerea peristaltismului intestinal normal, se constată proliferare bacteriană exuberantă, depășind 10^9 germeni/ml. Ca urmare, survine degradarea sărurilor biliare, cu perturbarea absorbției lipidelor (steatoree), consumul proteinelor alimentare, a vit. B₁₂ și acidului folic (care devin "mediu de cultură bacteriană") și sd. de denutriție consecutiv. Tratamentul este etiopatogenic: se corectează (când este posibil) cauza și se administrează antibiotice cu spectru larg: Ampicilină sau Tetraciclină 1-2 g/zi timp de 2-3 săptămâni, sau Neomicină 2-3 g/zi (același interval), repetabil la nevoie. În cazurile refractare se recurge la adaptarea tratamentului în funcție de antibiogramă, sau se administrează lincomicina (Albiotic), în doză de 1,5 g/zi (eficientă, dar grevată de riscul colitei pseudomembranoase);

2.-modificări ale peretelui intestinal:

A.-înnăscute: Enteropatia glutenică (Sprue nostras): afecțiune caracterizată prin sd. de malabsorbție și atrofie vilozitară, predominantă la nivelul jejunului, determinată de intoleranța la gluten (proteină vegetală, conținută în unele cereale).

Mecanismul etiopatogenic este necunoscut: s-a presupus existența unui deficit congenital în peptidază sau a unui proces disimun, cu producere de anticorpi antiigliadină (=fracțiunea extractibilă cu etanol a glutenului) și anti-reticulină, cu prezența de complexe imune fixate pe mucoasa intestinală. Afecțiunea este relativ frecventă (0,04 % din totalul populației în Europa), se poate manifesta la orice vîrstă, dar predomină între 1-3 ani și 20-60 ani.

Diagnosticul se bazează pe decelarea sd. de malabsorbție declanșat de ingestia de cereale. Examenul radiologic fără substanță de contrast decelează aerocolie difuză, eventual nivele hidro-aerice la nivelul jejunului și ileonului

(malabsorbție hidro-salină); tranzitul baritat decelerează dilatarea i.s., cu relief anormal, corespunzând atrofiei vilozităre. Precizarea diagnosticului se face: 1.-prin biopsie, care relevă un ansamblu lezional localizat exclusiv la nivelul mucoasei și caracterizat prin creșterea profunzimii criptelor Lieberkühn, distrofie enterocitară, creșterea celularității corionului; 2.-prin proba la gluten: administrarea a 25-50 g gluten per os determină agravarea promptă a diareei, cu steatoree.

Tratamentul constă în dietă fără gluten, care determină remisiunea diareei (în interval de câteva săptămîni) și corectarea sindromului carențial: se vor exclude din alimentație toate cerealele (cu excepția porumbului și orezului), pâinea, biscuiții, pastele făinoase și toate preparatele în compoziția cărora intră făina de cereale. La adult, ameliorarea sindromului de malabsorbție necesită un timp îndelungat (uneori, chiar 1-2 ani). Din acest motiv, dieta fără gluten trebuie urmată cel puțin 6-12 luni înainte de a se trage concluzii asupra eficienței sale. În primele trei săptămîni se administrează o cantitate redusă de grăsimi (20-30 g/zi), care se va crește progresiv, în funcție de toleranță, ajungînd la 70 g/zi după 6 săptămîni. Se va administra de la început o cantitate suficientă de proteine (120 g/zi), regim normo-sau hiperglucidic. Concomitent, se practică reechilibrare hidro-electrolitică și vitaminoterapie.

Dacă după 6-12 luni de tratament dietetic, steatoreea nu a fost semnificativ influențată și atrofia vilozitară nu s-a remis, se recurge la asociere de corticoizi: după școala franceză, în doză de 40-60 mg/zi pînă la ameliorare, scăzînd ulterior cu 5 mg pe paliere de 5 zile, pînă la doza minimă eficientă; după școala anglo-saxonă, în doză inițială de 15 mg/zi, pînă la remisiune.

Prognosticul este rezervat, degenerescența malignă survenind în 10 % din cazuri.

-Alte deficite enterocitare pot provoca: sd.de malabsorbție glucidic(deficitul în lactază, maltază, sucrază); lipidice (incapacitatea organismului de a forma chilomicroni); protidice(1.-carența în enterokinază; 2.-tulburări de trans-

port ale diferiților aminoacizi -de ex., boala Hartnup: deficit de absorbție intestinală și reabsorbție tubulară a triptofanului și altor aminoacizi neutri etc.); malabsorbția vitaminelor și ionilor este rar întâlnită (de ex., malabsorbția vit. B₁₂ + proteinurie = boala Imerslund).

În toate aceste situații, tratamentul comportă suprimarea principiului alimentar netolerat (cu excepția vit. B₁₂ în boala Imerslund) și, în funcție de severitatea sd. ca- rențial, administrarea sa parenterală;

B.-modificări dobândite ale peretelui intestinal:

a.-afecțiuni inflamatorii sau infiltrative:

1.-Boala Crohn (sinonime: ileita terminală, enteri- ta regională): afecțiune inflamatorie cronică granulomato- să, de etiologie necunoscută, localizată mai frecvent la ni- velul ileonului, dar care poate afecta orice segment al tu- bului digestiv. Diagnosticul este sugerat clinic de asocie- rea: diaree + sd. dureros abdominal ± febră; uneori, stare septică, complicații locale (stenoze, fistule, abcese, sd. o- cluziv sau perforație intestinală) sau generale (cutanate, ar- ticulare, oculare). Examenul de laborator confirmă prezența SM și decelează deficitul cantitativ și calitativ al imuni- tății celulare (scăderea titrului rozetelor E, IDR negativă la tuberculină, candidină etc.) Creșterea lizozimului seric, enzimă care sugerează prezența unui proces inflamator gra- nulomatos, este caracteristică, dar se întâlnește rareori. Precizarea diagnosticului se face prin examen radiologic (ca- re relevă pierderea detaliilor scopice ale mucoasei, imagi- ne "în pietre de pavaj", rigiditatea segmentului implicat, ulterior stenoză, eventual fistule interne) și biptic (in- filtrație limfo-plasmocitară a întregului perete intestinal, cu formare de granuloame fără cazeificare, conținând celule gigante multinucleate (leziuni similare sarcoidozei; este semnificativ, pentru patogenia -probabil disimună- a afecți- unii, că leziuni microscopice similare se întâlnesc și în ariile aparent "normale", inclusiv ganglionii mezenterici și ficat; reacția ~~Weim~~ este pozitivă). În aceste condiții, trata- mentul chirurgical (îndepărtarea segmentului afectat) rezul- tă în ameliorarea momentană a evoluției, dar simptomatologia

reapare, după un interval variabil (luni-ani) corespunzând unei noi localizări. În consecință, tratamentul de elecție este medical (cu excepția complicațiilor locale: fistule, sd. ocluziv, perforație) și constă în: 1.-corticoterapie (foarte eficientă la început, asigurând vindecarea în 70-90 % din cazuri în primul an): se administrează prednison, 40-60 mg/zi timp de 3-6 săptămâni, alternând eventual cu ACTH i.v. (40 - 60 U), perfuzie cu durata de 8 ore. Dacă pierderile digestive sînt importante, se poate administra parenteral corticoterapia. După revenirea la normal a stării generale, se întrerupe progresiv tratamentul cu prednison, scăzînd cu 5 mg la 7-10 zile, pentru a evita apariția rezistenței precoce. Reluarea corticoterapiei se face numai în caz de recidivă, utilizînd de această dată doza minimă eficientă, pe o durată de 3 luni; în funcție de starea clinică, se poate administra tratament de întreținere cu prednison pe o durată indefinită, în doză de 15 mg/zi; în cazul localizărilor rectale, se asociază corticoterapie locală (prednison 20 mg/zi, în microclisme); 2.-dacă pacientul a devenit rezistent la corticoterapie sau necesită doze mari de întreținere, se poate asocia azathioprină (Imuran, cp. a 50 mg), 1,5 - 2 mg/Kgc/zi; 3.-sulfasalazina (Salazopyrin : cp. a 0,5 g), utilizată uneori ca adjuvant al corticoterapiei, se administrează în doză progresiv crescîndă (pînă la 3 g/zi); nu a făcut însă dovada certă a eficienței sale; 4.-antibiototerapia cu spectru larg se asociază obligatoriu corticoterapiei în cazul stărilor septice; se recomandă Ampicilină, Tetraciclină sau Lincomicină (pag. 427); 5.-dieta: hipercalorică (3500-5000 cal/zi), hiperproteică (120 g/zi), săracă în reziduuri (în special celulozice), conținînd, în măsura posibilităților, principii alimentare (hidrolizate de proteine, mono-sau dizaharide, trigliceride cu lanțuri mijlocii); 6.-imunoterapia cu BCG sau factor de transfer leucocitar: se află în curs de experiment clinic.

2.-Enterita ulcerantă nespecifică: ulceratie solitară, situată predominant pe jejun, în patogenia căreia s-a sugerat rolul ischemiei locale sau/și al iritației mecanice și chimice determinate de ingestia de medicamente cu solubi-

lizare enterică (în special capsule cu KCl). Simptomatologia este necaracteristică (dureri abdominale difuze, rareori perforație, cu tablou de abdomen acut). Tratamentul constă în suprimarea drogului incriminat, corectarea chirurgicală a eventualei complicații;

3.-boala Whipple: mult timp considerată inexorabil letală, prognosticul său s-a ameliorat prin introducerea antibioterapiei. Diagnosticul poate fi suspicionat clinic, în fața unui sd.grav de malabsorbție, care se asociază cu poliartrită seronegativă, colorație particulară a tegumentelor (brună sau cenușie), poliadenopatii - și se precizează prin biopsie intestinală și/sau ganglionară, care relevă infiltrație cu macrofage anormale (conținând granule PAS pozitive, care rezultă din digestia incompletă a bacteriilor). Afecțiunea are deci la bază un mecanism patogen imun, care o apropie de maladia granulomatoasă septică a copilului. Tratamentul constă în administrarea de Tetraciclină 1 g/24 h (sau Ampicilină, 2 g/24 h) timp de luni sau ani de zile. În caz de intoleranță sau recidive, se va recurge la alte antibiotice cu spectru larg. Corticoterapia se indică rareori: numai în formele cu afectare severă articulară, rezistente la tratamentul cu antibiotice;

4.-Alte SM cu mecanism patogenic disimun sînt: hipogammaglobulinemia congenitală sau dobîndită (tratament de substituție cu gamma-globuline administrate parenteral); boala lanțurilor grele alfa (sindrom grav de malabsorbție + manifestări articulare, determinate de infiltrația masivă cu plasmocite tinere, dar normale ca aspect, a corionului intestinal, care secretă fragmente de lanțuri grele alfa, decelabile la imunoelectroforeză. Prognosticul este rezervat: s-au raportat remisiuni sporadice sub tratament citostatic); limfomul mediteranean: similar bolii lanțurilor grele alfa, dar infiltrația intestinală se produce cu plasmocite maligne, afuncționale, deci nu se însoțește de disproteinemie.

5.-Enteropatia exsudativă. Sindrom poli etiologic, caracterizat prin pierdere marcată de proteine pe cale digestivă, care determină hipoproteinemie secundară, edeme (prin scăderea presiunii oncotice), anemie feripriva, hipocalcemie. Principalele cauze ale enteropatiei exsudative sînt: afecțiuni gastrice (gastrita Ménétrier, polipul gastric izolat, carcinomul gastric, atrofia mucoasei gastrice, gastrectomia); afecțiuni intestinale (enterite acute și cronice), afecțiuni

cardiace: pericardita constrictivă, boli congenitale; afecțiuni renale (sd. nefrotic) etc. Tratamentul este etiologic. In enteropatia limfangiectazică și în formele idiopatice (unde nu se poate administra tratament etiologic), se administrează dietă bogată în albumine și săracă în grăsimi (aprox. 40 g/24 h) cu predominanță trigliceridelor. Tratamentul substitutiv parenteral constă în administrarea de albumină umană, fier, calciu, vit. liposolubile. Sindromul edematos se ameliorează la regim desodat + saluuretice.

Tumoriile intestinului subțire.

Sînt relativ rare (3-5% din totalul neoplaziilor tubului digestiv). Diagnosticul este sugerat de episoade recurente, aparent inexplicabile, de dureri abdominale colicative, sd. pseudo-ocluziv, alternînd eventual cu perioade de tranzit intestinal accelerat, sîngerări intestinale oculte, cu examen baritat negativ. Tumoriile benigne (adenoame, lipoame, leiomiome, angioame etc.). Diagnosticul este exclusiv biptic. Tumoriile maligne: apar pe teren indemn sau "preparat" (enteropatia glutenică, boala Crohn etc.). S-au descris: adenocarcinoame, leiomiomasarcome, limfoame. Diagnosticul se poate suspiciiona clinic în fața unei mase tumorale abdominale mobile, cu sd. de impregnație neoplazică asociat. Tumoriile țesutului argentafin (evoluează mult timp localizat), se traduc printr-un sindrom clinic de aspect particular (sd. carcinoid, sd. Cassidy-Scholte) determinat de deversarea masivă de bradikinină, serotonină, ACTH, care constă în crize de flush, diaree, bronhoconstricție. Tratamentul tumorilor i.s. este exclusiv chirurgical. Chimioterapia (Bleomicină, Metotrexat, 5 FU, eventual derivați de nitrozuree) este iluzorie ca eficiență și grevată de risc mielotoxic.

P A T O L O G I A C O L O N U L U I

A. COLOPATIILE

Definiție: colopatiile sînt afecțiuni funcționale sau inflamatorii care cuprind colonul în totalitate sau în cea mai mare parte.

Clasificare (Tabel nr. XIXbis).

Diagnosticul și tratamentul principalelor forme de

Tabel nr.XIX-bis

Clasificarea colopatiilor

A.-Colopatii functionale:

1.-colopatii motorii și secretorii:

- colon hiperreactiv (colon iritabil);
- diaree nervoasă (emoțională);
- colopatie mucoasă (muco-membranoasă)

2.-constipații functionale:

-primitive:

- colon normal;
- dolico-megacolon;

-secundare:

- toxice;
- medicamentoase;
- endocrine;
- ionice;

-endocolopatii:

- perturbări ale microbismului colic;
- afecțiuni ale intestinului subțire;
- alergice ?

B.-Colitele = inflamațiile colonului:

1.-acute:

- bacteriene;
- parazitare;
- toxice;
- enterocolita pseudo-membranoasă;

2.-cronice: a.-idiopatice:

- boala Crohn;
- rectocolita ulcero-hemoragică
b.-de cauză cunoscută:

- parazitare;
- tbc, ischemice, terapeutice.

3.-segmentare:

- diverticulita;
- tiflocolita.

colopatii.

1.-Colopatiile funcționale. Termenul înglobează o multitudine de stări patologice polimorfe, cu mecanism fiziopatologic incomplet elucidat, dar care prezintă două caractere comune obligatorii: 1.-absența oricăror leziuni anatomo-patologice macro-sau microscopice; 2.-rolul important al factorului neuro-psihic în geneza fenomenelor clinice (aceasta explică frecvența crescută a afecțiunii, dar nu justifică totuși folosirea abuzivă a termenului de "colopatie funcțională", pentru desemnarea oricărui sd. dispeptic digestiv a cărui etiologie nu o cunoaștem și care ar putea fi expresia unei leziuni severe subiacente. În esență, diagnosticul "medico-mondan" de colopatie funcțională trebuie să fie un diagnostic de excludere).

a.-Diagnosticul pozitiv se precizează clinic, în fața următorului complex simptomatic: 1.-tulburări de tranzit, pacientul prezentînd constipație, cu "scaune în creion", sau alternanță de constipație cu perioade de "falsă diaree" (scaune heterogene - amestec de fragmente dure, "en bouchon", cu hipersecreție reactivă); 2.-emisie de mucozități, uneori sub aspect de "false membrane" (colita "muco-membranoasă"), determinată de hipersecreția celulelor cu mucus ale colonului; 3.-fenomene algice, de intensitate variabilă, asociate în general cu fenomene de meteorism, care pot simula (prin intensitatea durerii + distensia colică gazoasă) un abdomen acut, dar cedează odată cu emisia de gaze. Tabloul clinic menționat evoluează în context psihic sugestiv: structură labilă, traume psihice repetate, tendință impulsivă, obsesională sau fobică etc. Examenul fizic nu decelează decît, eventual, "coardă colică" dureroasă în flancul și fosa iliacă stîngă. Rectoscopia, coloscopia și irigoscopia sînt necesare pentru excluderea unei leziuni organice (în special tumorale);

b.-Diagnosticul de formă clinică se precizează prin interogatoriu (alimente netolerate) și prin studiul digestiei (Ch. Debray): a.-în colopatiile de fermentație (care constituie marea majoritate), predomină accelerarea tranzitului intestinal, cu creșterea amidonului, a florei iodofile și acizilor organici în scaun, pH acid și prezența bilirubinei;

b.-în colopatiile de putrefacție predomină constipația: alimentele sînt "supradigerate"! dispariția amidonului și a florei iodofile, creșterea conținutului în proteine și a amoniacului, pH alcalin;

c.-Diagnosticul etiopatogenic: s-au incriminat factorii neuro-psihici; agenții toxici (medicamentoși), reacții alergice la principiile alimentare, afecțiunile i.s. (enteropatia exsudativă, ad. de malabsorbție).

Tratamentul este dietetic și medicamentos:

1.-regimul igienico-dietetic constă în evitarea stărilor de stress psihic (eventual, psihoterapie); mesele vor fi administrate la ore regulate, masticare completă, ambianță netraumatizantă psihic. Unii autori recomandă Luminalete, tb a 0,015 g, 1-11/zi în timpul meselor principale, sau/și medicație psihotropă, grevată însă de riscul accentuării tulburărilor de tranzit. Administrarea de Distonocalm (alcaloizi de beladonă + alcaloizi de secară corn. + propranolol 15 mg + amital sodic 25 mg), dg. 1 x 2-4/zi cu 30 min, înainte de masă pare o medicație excelentă în colopatiile funcționale (contraindicațiile sînt: glaucom, sarcină, ileus, insuficiență cardiacă, astm bronhic, tulburări de conducere A-V, diabet). Se vor reduce din alimentație grăsimile prăjite; amidonul și făinoasele vor fi administrate în cantitățile uzuale, dar fracționate; se va exclude celuloza și carnea greu digerabilă (salam, vînat), numai în perioadele algice sau diareice, după care, în funcție de toleranță, vor fi introduse progresiv. Masa nu se va încheia cu un consum lichidian excesiv; nu se consumă băuturi carbo-gazoase (unele ape minerale sînt însă tolerate: Perla Harghitei, Sîngeorz);

2.-tratamentul medicamentos este etiopatogenic (al ad. de malabsorbție, al tulburărilor endocrine etc.) și simptomatic (sedativ -menționat mai sus; antispastic -în fazele algice - se vede pag. 413 ; se vor administra, de asemenea, pansamente intestinale: Bismut subnitric 5-10 g/zi timp de 7-20 de zile maximum; în colopatia de putrefacție: Alucol 1-2 g/zi; în diareile acide: carbonat de calciu 5 g/zi). Sînt absolut contraindicate laxativele drastice: oleum ricini, aloe, extr. de revent, cicoare, frangula, licviricie (în prepa-

tul Cortelax; sulfatul de sodiu, sulfatul de magneziu, fenolftaleina (Glocolax), Lichior purgativ), oxifenisatina (Fenisan). Sînt admise uleiurile minerale (Ol.parafini 25-50 g/24 de ore, dar nu se va administra habitual !), mucilagile (Galcorin, 3-6 lingurițe pe zi), supozitoare cu glicerina (comportă riscul iritației locale). Se recomandă medicația coleretică și colagogă (excitant fiziologic al tranzitului intestinal, lipsită de efecte secundare): Fiobilin (tb a 250 mg acid dehidrocolic, II tb x 3/zi după mesele principale, timp de 15 zile pe lună, în medie trei luni: în acest interval se produce "reeducarea" motilității intestinale și în general nu mai este necesară continuarea tratamentului).

Diareea cronică.

Este un simptom și nu o afecțiune. Se întîlnegte atît în afecțiuni organice (enterocolite infecțioase cronice, sd. de malabsorbție, neoplazii) cît și în colopatiile funcționale. Tratamentul este al afecțiunii de bază. Simptomatic, se poate administra Codeină fosforică 30 mg la nevoie.

Constipația cronică.

Se poate întîlni în boli organice (dolico megacolon, boala Hirschprung, fisuri și fistule anale, hemoroizi, tumori, abuz de sedative, antiacide - în special carbonat de calciu- anticolinergice, opiacee, ganglioplegice) și ca simptom unic sau asociat, în colopatiile funcționale. În cazul colopatiilor funcționale, constipația se poate datora absenței reflexului de defecație (diskezie), atoniei sau dimpotrivă, hiper-toniei colo-rectale. Tratamentul simptomatic constă în administrarea laxativelor menționate mai sus. În constipația atonă se recomandă Fiobilin (tb II x 3/zi după mese, timp de 15 zile lunar), corectarea eventualului deficit potasic și, după unii autori, tratament cu Miostin (0,4 mg inj.i.m. la nevoie), grevat însă de riscul volvulusului intestinal și a simptomelor muscarinice, nicotinic și neurologice determinate de inhibarea colinesterazei. În constipația spastică se pot administra mucilagi (Galcorin), soluție caldă de sulfat de sodiu sau magneziu, 30 ml (15-20 %) la nevoie, "reeducarea" reflexului de defecație prin respectarea orarului de exonerare. Regimul dietetic va fi bogat în reziduuri celulozice, dar neflatulent (pîine integrală, fulgi de ovăz, fructe și zarzavaturi, cu excepția păstăilor și a verzei). Se recomandă în special prune uscate sau smochine, ambele tî-nute 1-2 h în apă, apoi ingerate, seara, înainte de culcare. Se vor evita vinul roșu (bogat în tanin), ceaiul, bananele, ciocolata, cacao.

2.-Inflamațiile colonului: colitele.

a.-colitele acute (vor fi studiate în cadrul bolilor infecțioase; pentru colita amoebiană - a se vedea pag. 446 Tratamentul colitelor toxice este al intoxicației respective).

O formă particulară este enterocolita pseudomembranoasă. Afecțiune inflamatorie acută a colonului și i.s., de etiologie necunoscută, posibil infecțioasă, se caracterizează prin exsudare masivă și exfoliere pseudo-membranoasă a mucoasei. Prognosticul este grav, adeseori fatal. Tratamentul constă în reechilibrare hidroelectrolitică intensivă și rapidă; punerea în repaus a tubului digestiv prin aspirație gastrică continuă; decelarea și îndepărtarea unui eventual agent etiologic (infecțios ? alergic ?). Alte tratamente încercate: restabilirea unei flore intestinale normale prin administrare de fermenți lactici; antibioterapie cu spectru larg sau adaptat antibiogramei (în cazul când agentul etiologic infecțios a fost decelat), eventual tratament corticoid sau cu ACTH. Se poate tenta, ca ultima ratio, exereza chirurgicală intinsă a teritoriilor lezionale, derivație externă prin ileostomie sau colostomie. Uneori, colectiramina poate ameliora simptomatologia;

B. COLITELE CRONICE

1.-Rectocolita ulcerohemoragică.

Definiție: inflamație cronică recidivantă idiopatică a colonului, uneori și a intestinului subțire, caracterizată prin hiperemie, edem și ulceratii ale mucoasei și submucoasei.

Afecțiunea este rar întâlnită. În apariția sa este implicată, se pare, perturbarea imunității umorale (s-au decelat Ac.circulanți anti-lapte de vacă, reagine, Ac. anticelule epiteliiale colice) precum și a imunității celulare (agresiunea citotoxică a limfocitelor T față de epiteliul colic).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe corelarea datelor clinice, endoscopice, radiologice și histopatologice:

1.-contextul clinico-anamnestic este sugestiv: debut brutal, aparent determinat de un (soc psihic, episod infecțios respirator, antibioterapie) + emisiuni rectale hemoragice sau muco-hemoragice, pio-hemoragice, nedureoase. Se asociază diaree, uneori dureri abdominale și febră 40°C; 2.-rectosigmoidoscopia decelează atingerea difuză a rectului, în totalitate, fără zone normale; mucoasa este sîngerindă (spontan);

3.-ex.radiologic: (fără substanță de contrast) poate furniza date importante pentru diagnostic: colonul apare destins, meteorizat, tubular (fără haustrații) și scurtat (unghiurile sînt deschise, rotunjite); irigoscopia, efectuată cu puțin bariu și diluat, confirmă dispariția haustrațiilor, cu scurtarea colonului (elemente esențiale pentru diagnostic),

precum și alte anomalii: spiculi marginali, ulceratiji, dublu contur colic (prognostic sever), lacune sau stenoză localizată;

4.-examenul histopatologic decelează fragilitate epitelială, congestie vasculară, abundant infiltrat inflamator, remanieri glandulare și abcese criptice, dar nici una din leziunile menționate nu este specifică.

Diagnosticul de localizare, în funcție de extinderea procesului, se descriu: proctita hemoragică izolată; rectosigmoidită; colita dreaptă; colita difuză; ileocolita. Examenul radiologic (+ rectoscopia) permit aprecierea sediului.

Diagnosticul formei evolutive:

1.-forma acută sau supra-acută (colitis ulcerosa fulminans): tablou clinic dramatic, cu febră 40°C, dureri abdominale, rectoragii, dezechilibre hidro-electrolitice. Leziunile interesează de la început toate tunicile, cu decolare mucoasă, descoperirea musculoasei pe porțiuni întinse, perforații; 2.-forma cronică: poate evolua continuu sau intermitent. Se constată o mucoasă plată, rigidă (prin fibroză submucoasă) și sfîrșindă la atingere, fie alternanță de zone pseudopolipoide (susceptibile de transformare malignă) cu zone plate. Histopatologic, se decelează abcese intracriptice.

Diagnosticul diferențial se face cu enterocolitele acute bacteriene, parazitare, toxice (examen clinico-anamnetic și coprocultură) și cu boala Crohn a colonului (prin examen biptic, care relevă în cazul bolii Crohn granulomul inflamator cronic fără cazeificare, similar sarcoidozei).
Tratament.

I.-măsurile generale: a.-regimul igienico-dietetic: spitalizare cu repaos absolut în formele grave; se vor exclude din alimentație cruditățile, laptele, citricele, tomatele, ceaiurile de plante, alcoolul, cafeaua, cacao, ciocolată, nuci. Alimentația va fi normo- sau hipercalorică, predominant pe seama proteinelor; b.-corectarea promptă a dezechilibrelor hidro-electrolitice; c.-evitarea stărilor de stress psihic; d.-tratament medicamentos: Salazopyrin (salo-sulfapiridin) cp. a 0,5 g (acid salicilic + sulfapiridină): în puseu, se administrează 3-5 g/zi; doza de întreținere (se instituie după obținerea remisiunii clinice) este de 2-3 g/zi, timp îndelungat. Ca efecte secundare se remarcă agranulocitoză, methemoglobinemie, trombocitopenii, care impun sistarea tratamentului; sau: grețuri, vărsături, migrenă (se va reduce doza); corticosteroizii: atunci cînd nu dispunem de salazopirină, cînd pacientul prezintă (sau dezvoltă)

tă în cursul tratamentului) intoleranță la salazopirină, se recurge la Prednison. În puseu se administrează, în funcție de forma clinică, 40-60 mg(uneori, până la 100 mg/zi), reducând doza cu 5 mg la 5 zile după obținerea remisiunii clinice. De menționat: nu se poate efectua tratament de înțreținere cu corticoizi, întrucât dozele mici (20 mg/zi) sînt ineficiente, iar dozele cu eficacitate terapeutică sînt riscante. În formele cu localizare rectală se poate asocia administrarea locală: hemisuccinat hidro cortizon 100 mg/zi în 100 ml. ceai de muștel strecurat, călduț sau soluție cloruro-sodică izotonă, alternativ; se administrează inițial 1-2 microclisme pe zi, apoi o clismă la 3 zile sau săptămînal, în funcție de simptomatologia clinică). Alternativ cu corticosteroizii, în administrare locală, se poate recurge la sulfamide (ftalil-sulfatazol 2-3 g și vit. A 3 ml în 100 ml ceai de muștel). În cazul episoadelor febrile se poate asocia antibioterapie, dar numai în doze mici și pe durată scurtă (Tetracilină sau Neomicină, 1-2 g/zi timp de 5 zile). Tratamentul imunosupresor (Azathioprină) = Imuran, cp. a 50 mg) se va aplica numai după epuizarea celorlalte posibilități terapeutice (risc carcinogen și mielotoxic).

În concluzie: în cura de atac se administrează Salazopyrin + Prednison; în cura de menținere, numai Salazopyrin. Tratament de rezervă (pentru atac și menținere): azathioprina (Imuran).

Tratamentul chirurgical se adresează complicațiilor (perforații, fistule); uneori: exereza segmentului afectat.

II.-particularități terapeutice:

1.-Colitis ulceroasă fulminans: poate determina exitus prin dezechilibru hidro-electrolitic, șoc hemoragic, peritonită. Tratamentul constă în corectarea rapidă și intensă a tulburărilor hidro-electrolitice; administrare de ACTH 80 U/24 h (40 U i.m., 40 U în perfuzie lentă), prednison 100 mg/zi per os, Salazopyrin concomitent cu prednisonul, 4-6 g/24 h, Tetracilină 250 mg x 4 /zi, clismă medicamentasă cu prednison și salazopirină. Dacă nu se obține ameliorarea, se recurge la intervenție chirurgicală;

2.-Colita ulcero-hemoragică cronică: în puseu se administrează prednison 40 mg/zi, asociat cu Salazopyrin 2-4 g/24 h; după rezolvarea episodului acut se continuă cu aceeași doză de salazopirină până la remisiune, după care se face profilaxia recidivelor cu Salazopyrin 1-2 g/24 h, eventual clisme săptămînale cu corticosteroizi.

Supravegherea în ambulator impune examen clinic săptăminal până la obținerea remisiunii complete, apoi lunar; la același interval, se efectuează ionograma și hemo-leucograma; anual, se efectuează examenul radiologic și rectoscopic pentru decelarea eventualelor ^{până} leziuni neoplazice.

Prognostic: supraviețuirea ^{până} la 20 ani este de aproximativ 50 % (proctita hemoragică prezintă un prognostic mai bun decât celelalte localizări). Restul de bolnavi decedază în primii 10 ani de la diagnosticare.

2.-Tuberculoza intestinală: colită cronică determinată de înșămânțarea intestinală a BK, produsă pe cale digestivă, hematogenă sau limfatică. Morfologic, se disting două forme: ulceroasă (manifestată prin diaree sanghinolentă) și hiperplastică (sd.pseudo-ocluziv). Localizarea de predilecție este ileo-cecală. Diagnosticul este radiologic și (eventual) bacteriologic. Tratamentul: similar TBC pulmonare.

3.-Colita ischemică este consecutivă ischemiei peretelui intestinal și, în funcție de durata acesteia, se constată leziuni ale mucoasei, submucoasei (ambele reversibile) sau ale întreg peretelui intestinal. Localizarea de predilecție este unghiul splenic al colonului. Clinic, se constată dureri abdominale de intensitate variabilă, diaree sanghinolentă, subfebrilități, apărare abdominală localizată. Fenomenele corespund necrozei mucoasei și cedează la aplicarea de gheață local, antibioterapie (Ampicilină 2-4 g pe zi sau Tetraciclină 2 g/zi până la remisiune clinică.) Examenul radiologic se efectuează la 4-6 săptămâni pentru a confirma vindecarea sau a decela eventuale fistule. Dacă s-a produs și necroza musculaturii, vindecarea antrenează constituirea unei stenoze "în pilnie", care face uneori necesară rezecția segmentară.

4.-Diverticuloza colică constată în general după vârsta de 50 ani, se datorează hiperpresiunii intracolice pe musculoasa deficitară. Drenajul diverticulilor nefiind asigurat, se produce stază, suprainfecție (diverticulită) cu hemoragie sau perforație. Simptomatologia este inițial necaracteristică (sugerând o colopatie funcțională); complicațiile se relevă prin hemoragie, febră, leucocitoză, reacție peritoneală. Tratamentul diverticulozei urmărește normalizarea presiunilor intracolice (asigurarea tranzitului normal: Fiobilin tb II x 3/zi x 15 zile lunar, mucilagii, regim bogat în reziduuri), antialgice. Tratamentul complicațiilor: diverticulitele impun suprimarea alimentației per os; sondă gastrică; nutriție parenterală; antibioterapie (exclusiv Ampicilină, 3 g/zi). Celelalte complicații sînt chirurgicale.

2.-Tumoriile colonului.

1.-Polipii colonului: sînt tumori benigne sau maligne, caracterizate prin aspectul pedunculat, unice sau multiple. În general, polipii colici sînt tumori benigne (adenome), care se relevă prin sîngerări oculte și care pot degenera malign. Adenomul vilos prezintă potențial malign cert; polipoza multiplă congenitală a colonului se transmite autosomal dominant, se manifestă la adolescenți și degerează malign întotdeauna, în jurul vîrstei de 40 ani. Diagnosticul se precizează radiologic și prin fibroscopie. Tratatamentul constă în extirparea (prin sigmoidoscop sau chirurgical) a polipului, sau, în cazul polipozei, colectomie profilactică efectuată la vîrsta adultă.

2.-Cancerul colonului. Frecvent întîlnit, se exprimă clinic prin: a.-tulburări de tranzit intestinal, înaltealte lent, progresiv (constipație, tenesme -pot determina confuzii cu colopatiile funcționale); b.-sîngerări oculte sau rectoregii, anemie consecutivă; c.-s.d. de impregnatie neoplazică; d.-dureri difuze abdominale, predominant în etajul inferior abdominal. Complicațiile care pot surveni sînt: ocluzia intestinală, perforație, fistulele intestinale. Diagnosticul pozitiv se suspicionează clinic și se precizează prin irigoscopie, fibroscopie cu biopsie dirijată, decelarea antigenului carcino-embriionar (CEA), care nu este însă specific. Diagnosticul diferențial se face cu colopatiile funcționale, enterocolitele, afecțiunile rectului, metastazele abdominale cu infiltrația extrinsecă a colonului (excepționale).

Tratatamentul este chirurgical, asigurînd în 50 % din cazuri o supraviețuire peste 5 ani. În cazurile cu metastaze, în special hepatice, tratamentul cu 5-FU(5-fluorouracil) poate determina ameliorarea tranzitorie în 25 % din cazuri.

P A T O L O G I A A N O - R E C T A L A

1.-Patologia algică esențială: cuprinde trei sindroame dureroase, caracterizate prin absența oricăror leziuni organice: a.-Proctalgia fugax: predomină la femeile de vîrstă mijlocie și constă în dureri brutale, cu caracter de

"contractură" sau "crampă" (spasm colic ? contractură sfinteriană ?) care survin în special în cursul nopții sau după defecație. Tratament: local: băi fierbinți, presiune digitală pe anus; general: sedative (Diazepam, 10 mg, seara, la culcare); b.-Coccigodinia: durere coccigiană difuză, ritmată de defecație, poziție geșindă îndelungată sau declanșată de tuseul rectal. Tratament: anestezia epidurală; c.-Nevralgia ano-rectală: durere continuă, de intensitate moderată, în context psiho-somatic semnificativ. Tratament: sedative.

2.-Prurit anal impune excluderea unui diabet sau hemopatii. Cauzele locale sînt: parazitoze (oxiuroza), hemoroizi, fistule, fisuri sau afecțiuni dermatologice. Tamănetul este etiologic și sedativ. Se va evita la maximum aplicarea unor pomezi (local) pe bază de antibiotice, antihistaminice, corticoizi, anestezice.

3.-Perturbări ale funcției de exonerare: a.-incontinența sfinteriană poate fi de origine mucoasă (postoperatorie sau în rectocolitele severe), de origine musculară sau neurologică. Tratamentul este chirurgical; b.-dischezia rectală = dificultatea de evacuare a rectului, exprimată clinic prin tenesme, iar local, prin repleție rectală. Tratamentul constă în "reeducarea" orară a evacuării, administrarea de supozitoare cu glicerină, clisme mici (sub 100 ml) cu ser fiziologic călduț; c.-fecalomul: poate fi consecința discheziei rectale. Clinic, pacientul acuză tenesme, scurgere gleroașă, falsă diaree, semne de compresie pelvină. Tratamentul constă în administrarea unei clisme uleioase, urmată de repetate clisme evacuatorii.

4.-Rectite și ano-rectite: reprezintă localizarea rectocolitei ulcero-hemoragice, a bolii Crohn, tuberculozei, bolilor venerice; se descriu, de asemenea, rectite iatrogene (după tratament cu antibiotice, purgative, aplicare îndelungată de supozitoare, sau termometrizare repetată), rectite ischemice, ulcer rectal solitar. Tratamentul presupune îndepărtarea agentului iritant, terapie etio-patogenică și antiinflamatorie locală (microclisme cu hemisuccinat hidrocor-tizon 100 mg și vit. A uleioasă 3-5 ml. în 100 ml. ceai de mușeșel călduț și strecurat).

5.-Hemoroizii.

Definiție: dilatații venoase ale plexului canalului anal. Diagnosticul este clinic, prin decelarea hemoragiilor după defecație și fenomene algice locale, de intensitate minoră. Prezența unor dureri vii sugerează o complicație: **trom-**

boză, fisuri și impune tratament sclerozant. Examenul local evidențiază hemoroizi interni și/sau externi. Tratamentul presupune: măsuri igienico-dietetice (evitarea sedentarismului, combaterea constipației -pag.436); administrarea de vit.P (preparatul Tarosin, care conține vit. C+P), eventual prednison per os în criza hemoroidală, în doză antiinflamatorie (20-40 mg/zi); local: supozitoare cu hidroclortison în criză (Hemorzon) sau cu anestezice și vasoconstrictoare locale (Hemorsal) în afara crizei, II-III/zi; pomezi (Lasonil), antispastice (Lizadon, Scobutil compus supozitoare); injecții sclerozante, tratament chirurgical. Intervenția chirurgicală este contraindicată în prezența complicațiilor inflamatorii sau ulcerative.

6.-Fisura anală: ulceratie cu sediul la polul posterior al orificiului anal, mai rar la polul anterior, relevată(uneori) de un hemoroid "santineală". Se efectuează infiltrații anestezice locale, se combate constipația, după care fisura se vindecă spontan. Riscul recidivelor sau prezența complicațiilor(supurative) fac însă necesar tratamentul chirurgical, care constă în rezecția fisurii sau sfinc-terotomie internă cu coborîrea mucoasei.

7.-Fistula anală: traect cuprins între lumenul rectal și tegumentul perianal, constituind un focar de inflamatie cronică (una din cauzele eozinofiliei "idiopatrice" și ale sindromului consumptiv "de origine neprecizată"). Tratamentul este chirurgical.

8.-Abcesele anale: tratament chirurgical sub protecție de antibiotice cu spectru larg.

9.-Tumori anale: sînt în majoritate maligne. Se exprimă clinic prin senzație de jenă locală, prurit, tenesme, incontinență (=invadare sfincteriană). Examenul local și biopsia precizează diagnosticul. Tratamentul este chirurgical, asociat cu radioterapie.

P A T O L O G I A P E R I T O N E U L U I

1.-Peritonita: proces inflamator acut sau cronic, localizat sau generalizat, al peritoneului, determinat de poluarea bacteriană a cavității peritoneale, de origine endo-sau exogenă. Dintre cauzele "medicale" ale peritonitelor, menționăm: a.-Peritonita tuberculoasă: survine în general la femeile tinere ("ascite de la jeune fille"). Infestarea bacilară a peritoneului se produce pe cale hematogenă, limfatică sau prin contiguitate. S-au descris următoarele forme clinice: forma acută(granulică, generalizată sau loca-

lizată), cu alterarea stării generale și sd. de impregnatie bacilară, care poate evolua spre forma ascitică (lichidul de ascită este un exsudat, care conține numeroase limfocite; în-sămânțarea la cobai a pozitivă în majoritatea cazurilor).

Forma subacută se caracterizează prin afectarea concomitentă a pleurei sau/și mediastinului (pleuro-peritonite, mediastinite). Formele cronice: a.-fibro-adezive: abdomenul este re-tratat; clinic, se exprimă prin sindrom ocluziv sau sub-occluziv; b.-ulcero-cazeoase. Tratamentul peritonitelor baci-

lare constă în: administrare de HIN (Hidrazidă, Izoniazidă)

5-10 mg/Kgc/zi, în doză unică, timp de 6 luni asociată cu Etambutol 15-25 mg/Kgc/zi (doză unică), sub control strict al funcției hepatice (clinic și biologic: TGO, FAS, Bilirubina-mie), renal, optic și neurologic. Apariția fenomenelor secundare (toxicitate hepatică, manifestată prin creșterea de cel puțin 3 ori a unuia din testele menționate; toxicitate optică sau renală) impune sistarea medicamentului incriminat

(a hidrazidei, în cazul toxicității hepatice; a etambutolului în cazul toxicității renale și optice). Dacă nu dispunem de

Etambutol sau pacientul nu-l tolerează, se poate administra

HIN (în dozele de mai sus) asociat cu Streptomycină 1g/zi

într-o singură priză, timp de 15 zile, apoi 1 g la două zile, până la 1 lună; hidrazida se continuă încă 5 luni (în total,

6 luni de tratament). Administrarea de Streptomycină impune

controlul acuității auditive și întreruperea tratamentului

la primele semne de diminuare a sa. Se asociază neurotrofice

de la începutul tratamentului tuberculostatic: B₆ 250 mg/zi.

B₁ 100 mg/zi înj.i.m. Asocierea de Prednison 0,5 mg/Kgc/zi,

scăzând progresiv doza până la 15-20 mg/zi, menținută până

la dispariția exsudatului, accelerează rezorbția lichidului

de ascită și ameliorează prompt starea generală. De asemenea, împiedică formarea de coalescențe viscero-peritoneale.

Alimentația va fi bogată și variată.

Tratamentul chirurgical se instituie exclusiv în complicațiile ocluzive.

2.-Cancerul peritoneal: poate fi primitiv (mezoteliom, în general determinat de expunerea la pulbere de azbest sau secundar (metastatic), în cazul neoplasmului gastric, hepatic, ovarian. O situație particulară este sindromul Demons-Meigs, care constă în asocierea unei tumori ovariene cu prezența de exsudat în cavitatea peritoneală și pleurală. După

extirparea tumorii ovariene, care în general este benignă (fibrom), rareori malignă, dispare și revărsatul pleuro-peritoneal. Tumora Krukenberg (fibrosarcomul mucoelular carcinomatos gastric cu metastază în ovare) se poate însoți, de asemenea, de revărsat peritoneal. Tratament: citostatic local.

3.-Perivisceritele: sînt peritonite cronice plastice, localizate în jurul viscerelor abdominale, de etiologie infecțioasă sau inflamatorie și caracterizate prin fenomene algo-dispeptice, stare subfebrilă, eventual complicații mecanice (stenoze, sindrom pseudo-ocluziv). Tratamentul este etiologic (antibiotice cu spectru larg sau, dacă este posibil, conform antibiogramei); se poate asocia prednison în doze antiinflamatorii (posologie similară peritonitei bacilare). Intervenția chirurgicală este indicată în cazul complicațiilor lor mecanice sau supurative.

P A T O L O G I A M E Z E N T E R I C A

1.-Lipodistrofia mezenterică.

Este o afecțiune rară, întâlnită mai frecvent la femei, care se caracterizează prin infiltrația mezenterului cu macrofage încărcate lipidic și constituirea unui țesut fibros mezenteric, cu dezvoltare progresivă. Clinic, se constată o masă tumorală abdominală puțin dureroasă, fără alte stări generale. Diagnosticul se precizează exclusiv prin laparotomie și examen biptic. Tratamentul este chirurgical.

2.-Insuficiența arterială mezenterică superioară se poate prezenta sub două forme: a.-infarctul mezenteric: ischemie intestinală acută, de etiologie variată, cu necroză secundară a intestinului subțire. Diagnosticul se precizează clinic: "marea dramă dureroasă abdominală"debutează brusc, cu durere cataclismică și stare de șoc; abdomenul nu apăsă (=tridă caracteristică). Se asociază diaree sanghinolentă, hemameză. Tratamentul este: 1.-al gocolui; 2.-antibioterapie i.v.; 3.-chirurgical; b.-angorul abdominal(angina intestinală) este expresia insuficienței cronice (progresive) a arterei mezenterice superioare. Diagnosticul se poate preciza clinic, prin caracterul fenomenelor algice: durere abdominală severă, în etajul mijlociu abdominal, apărînd la aproximativ 30 min.

postprandial (sau după ingestia unui vasodilatator, inclusiv carbocromena, care, determinând vasodilatație în amonte de obstacol, scade fluxul sanghin în aval), la o persoană în general vîrstnică. Cedează la nitroglicerina. Diagnosticul se confirmă prin arteriografie selectivă; EEG va exclude echivalentele comițiale. Tratamentul constă în administrarea de mese mici, fracționate, repaos postprandial, spasmolitice, intervenția chirurgicală este de preferat, ori de cîte ori terenul o permite: se efectuează endarterectomie, eventual reimplantarea arterei mezenterice superioare în aortă.

P A R A Z I T O Z E I N T E S T I N A L E

1.-Infestări cu protozoare:

a.-Lambliaza: Giardia(Lamblia)intestinalis se fixează pe mucoasa duodeno-jejunală, producînd un sindrom algo-disepctic, rareori febril. Lambliaza atrage atenția asupra unei hipo-sau anacidității gastrice.Diagnosticul se precizează prin examen parazitologic al sucului duodenal și al materiilor fecale. Tratament: Metronidazol, cp. a 250 mg x 2 /zi, timp de 10 zile; pauză 10 zile, după care se poate relua ciclul terapeutic dacă nu s-a obținut vindecarea. Alte medicații: Furazolidon, 6 mg/Kgc/zi(fără a depăși 400 mg/zi) timp de 5 zile; pauză 10 zile, după care ciclul se poate relua, pînă la obținerea vindecării; antimalaricele de sinteză au fost de asemenea folosite , dar utilizarea lor este grevată de risc mielotoxic și dezlipirea de retină;

b.-Trichomoniasa intestinală: tratament identic Lambliazei.

c.-Amibiaza: afecțiunea este determinată de Entamoeba disenteriae, care evoluează fie sub formă vegetativă (agresivă: E.histolytica; neagresivă: E.minuta), fie sub formă de chisturi. Tablou clinic: debut brusc, prin sd.disenteric (scaune muco-sanghinolente, tenesme, dureri abdominale, febră) care durează cîteva zile sau săptămîni, remisiune spontană (care corespunde dezvoltării E.minuta), pe fondul căreia survin iterativ episoade disenterice. Protozoarul se localizează la nivelul colonului și rectului, provocînd abcese, necroză, ulcerații. Forme clinice: ugoare, medii, severe(supraacute).Complicațiile pot fi de ordin local (gangrenă, perforații, fistule) sau general (abcese amebiene cu localizare hepatică, pulmonară, cerebrală).Diagnosticul se precizează prin examen coproparazitologic, inclusiv în perioadele de remisiune(cînd se constată chisturile de Entamoeba). Tratament: în faza acută: rehidratare, corectarea

dezechilibrului electrolitice și tratament etiologic:

1.-clorhidrat de emetină (Emetină) 1 mg/Kgc/zi, inj.s.c, fără a depăși 65-80 mg/zi, repartizat în 2 prize egale, timp de 10 zile, sub supraveghere strictă (toxicitate miocardică și renală).Datorită efectelor sale secundare redutabile, unii autori recurg la Emetină numai dacă tratamentul cu Me-tronidazol, administrat ca în Lambliază, a eșuat ; 2.-în asociere cu Emetina, se administrează Tetraciclină sau Eritromicină: 1,5-2 g/zi, timp de 5-7 zile; 3.-alte substanțe active sînt: 8-hidroxi-chinoleina (poate înlocui Emetina în caz de contraindicații sau intoleranță); Ambilhar(derivat de nitrotiazol):se preferă în tratamentul absceselor amoebiene hepatice, în locul Emetinei, în doză de 25 mg/Kgc/zi timp de 10 zile; Clorochin (0,25 g x 4/zi timp de două zile, apoi 0,25 g x 2/zi timp de două zile, în tratamentul absceselor amoebiene hepatice, asociat cu Eritromicina; bromhidratul de conessină (se poate administra în continuarea celor 10 zile de tratament cu Emetină). În faza cronică: se repetă tratamentul menționat de 2-3 ori pe an, timp de 2 ani; pentru consolidare, se poate administra între perioadele de tratament, un preparat arsenical(Bemarsal, cp. a 0,5 g x 3-4/24 h timp de 10 zile) sau derivați de hidroxichinoleină (Mexasform, cp.III/zi timp de 10 zile sau Saprozan, dg.III-IV/zi același interval,; curele se pot repeta după 14 zile. Se pot asocia anabolizante și săruri de bismut, ca pansament intestinal.

d.-Balantidioza. Protozoarul Balantidium coli se localizează pe mucoasa recto-colică, provocînd abcese, necroză, ulcerații. Tabloul clinic, complicațiile și diagnosticul sînt identice amoebiazei intestinale. Tratamentul constă în administrarea de oxitetraciclină 0,5-1 g/zi timp de 10 zile, urmată de cure de Mexasform, Saprozan sau Intestopan similare amoebiazei.

2.-Helmintiaze intestinale.

a.-Infestarea cu Trematode: Fasciola hepatica (Distomium hepaticum) se localizează la nivelul căilor biliare intrahepatice, determinînd o simptomatologie digestivă de tip dispeptic intestinal (decelarea parazitului constituie o surpriză) sau, dimpotrivă, în cazuri rare, angiolită cu evoluție rapidă letală.Diagnosticul se precizează prin decelarea ouălor parazitului în materiile fecale sau în bilă.
Tratament: Emetină, 0,02 g/zi inj.s.c. timp de 20 zile, urmată de Clorochin cp. a 0,400 g x 2/zi timp de 3 zile, apoi cp.I pe zi timp de 20 de zile.Derivații chinoleinici (Mexasform,

Saprosan), pot înlocui cura de Clorochin.

b.-Infestări cu Cestode:

1.-Teniazele și Botriocefaloza: determină fenomene algo-dispectice, tulburări nervoase, scădere ponderală. Diagnosticul se precizează prin identificarea proglotelor în scaun. Tratament: în seara care precede priza de antihelmințic, se administrează un laxativ (10 g Magnesia Usta) și un pahar de ceai, lapte sau compot. a II-a zi, à jeun, se ingeră 4 tb. de bicarbonat de sodiu dizolvate în 50-60 ml. apă; după 10 min., se administrează câte două tb. de Niclosamid (Yomesan, cp. a 0,50 g) la interval de o oră (doză totală = 2 g), care vor fi sfărțite în gură, apoi înghițite. Se poate repeta priza de purgativ salin la 2 ore după ultima priză de Niclosamid. Se va urmări eliminarea scolexului. Alte droguri: Mepacrină, extract de ferigă.

2.-Himenolepidoza (Taenia nana). Diagnosticul se precizează prin identificarea ouălor în m.f. Tratament: Niclosamid, cp. a 0,50 g II/zi în ziua I-a, apoi I/zi timp de 6 zile, asociat cu un purgativ în ziua a III-a și a VI-a, care se administrează la două ore după priza de Niclosamid. Se poate repeta ciclul încă de două ori, după o pauză de 14 zile. Alte droguri: Mepacrină, Oxiuran.

c.-Infestări cu Nematode:

1.-Ascaridioza: diagnosticul se precizează prin examenul copro-parazitologic sau evidențierea paraziților în scaun. Tratament: Alcopar(plicuri cu 5 granule): pentru adulți și copiii peste 2 ani: dimineața, à jeun, se ingeră conținutul unui plic în 100 ml. apă cu zahăr; alimentația este permisă la 2 ore după priza de antihelmintic. Nu sînt necesare purgative. La copiii sub 2 ani, doza este pe jumătate. În ascaridioză este suficientă o singură priză. Alte droguri: Nematocton, cp.a 300 mg; la adulți și copiii peste 7 ani, se administrează 2 cp.x 3 /zi (cu 15 min. înainte de masă, timp de 4-7 zile)(se poate repeta după o pauză de 10 zile); la copiii sub 7 ani: 1 cp/an de vîrstă/zi, în trei prize. Se mai poate administra: Santonină, Loxuran, derivați de rezorcină; Decaris(o tb, ou singură doză, ora 18⁰⁰).

2.-Oxiuroza: infestarea cu Enterobius(Oxiurus)vermicularis. Diagnosticul este sugerat de pruritul anal nocturn și se precizează prin ex.copro-parazitologic.Tratamentul

se face cu Nematocton (două cure, similare ascaridiozei, separate printr-un interval de 10 zile) sau Vermigal, Oxiuran etc.

3.-Trichicefaloza(Trichocephalus dispar).Parazitul infestază cecul, eventual ileonul, inserându-și jumătatea anterioară a corpului în grosimea peretelui intestinal, ceea ce explică spolierea sanghină și acțiunea neurotoxică. Tratatamentul constă în administrarea de Nematocton, (similar ascaridiozei) sau dietil-carbamazină (Loxuran), Bemersal, derivați de rezorcină, timol etc.

4.-Trichineloză(Trichinella spiralis) constă în infestarea cu larve închistate în carnea de porc. Tablou clinic: a.-în faza inițială: sd.algo-dispeptic; b.-în faza de răspîndire hematogenă și localizare tisulară (musculatura striată, SNC etc.), simptomatologia apare la 10 zile după infestare și constă în frisoane, ascensiune febrilă, dureri musculare generalizate, dureri orbitare, fenomene alergice, eozinofilie(pînă la 90 %). Diagnostic: în primele zile, larvele pot fi decelate prin examen coproparazitologic; după trei săptămîni : prin biopsie musculară. Tratament: imediat după ingestia cărnii infestate, lavaj gastric + purgative la 1-2 ore interval; în fază intestinală: tratament cu Tiabendazol(0,50 g x 3/zi în ziua a II-a și a III-a de la infestare, apoi se repetă după 6 zile), cu Nematocton(posologie similară ascaridiozei) sau cu Loxuran(15 mg/Kgc, priză unică pe zi, timp de 7 zile) și dietă bogată în glucide; în faza tisulară: Tiabendazol (0,50 g x 2/zi timp de 3 zile, pauză 6 zile, după care se repetă un nou ciclu). Alte droguri: sărurile de antimoniu (Fuadin). Se asociază tratament simptomatic (antialergic).

5.-Alte infestări cu nematode sînt: Ankilostomiază, Necatoroza (pentru ambele: tratament cu Alcopar), Strongiloidoza (tratament cu Tiabendazol sau Oxiuran).

BOLILE FICATULUI

SINDROAMELE ICTERICE

Sindroamele icterice se definesc: 1.-clinic, prin tenta galbenă a mucoaselor și tegumentelor; 2.-biologic, prin creșterea titrului bilirubinemic total peste 15 mg/l.

Diagnostic și principii terapeutice.

Există trei posibilități de creștere a bilirubinei totale:

- 1.-producere crescută: hiperhemoliză(icter "prehepatic");
- 2.-defect de pătrundere în hepatocit, de conjugare și de excreție hepatocitară a bilirubinei (icter "hepatocelular" premicrozomal, microzomal și postmicrozomal);
- 3.-defect de eliminare a bilirubinei, prin obstacol intra-sau extrahepatic (icter "posthepatic").

1.-Icterul hemolitic. Diagnosticul se precizează prin decelarea semnelor de hiperdistrucție globulară: anemie, hiperbilirubinemie indirectă (=liberă, neconjugată), cu icter, urobilinurie, hemoglobinemie, hemo-
globinurie - asociate cu semne de regenerare globulară (periferică: reticulocitoză; centrală: eritroblastoza medulară).
(a se vedea Capitolul, p.296).

2.-Icterele hepatocelulare.

Elemente de diagnostic: 1.-în icterul premicrozomal și microzomal se constată creșterea bilirubinei libere în sânge, cu absența eliminării pigmentilor biliari în urină și materiile fecale; 2.-în icterul postmicrozomal, se constată hiperbilirubinemie predominant conjugată, absența eliminării pigmentilor biliari în m.f.

3.-Icterul premicrozomal. Icterul juvenil intermitent Meulengracht (Colemia familială simplă Gilbert): este o afecțiune ereditară, cu transmitere autosomal-dominantă, determinată de deficitul în glicuronil-transferază (care scade la 25-50 % din valoarea sa normală) și în proteina vectoră a bilirubinei (= proteina care efectuează, la nivelul ficatului, transportul bilirubinei libere până la microzomi).

Diagnosticul se suspicionează clinic în fața unui pacient prezentînd icter de intensitate moderată, cu exacer-

bări în cursul efortului fizic, emoțiilor, carențelor alimentare, infecțiilor, care este asimptomatic sau prezintă fenomene digestive minore și provine dintr-o familie în care mai mulți membri prezintă episoade icterice similare.

Biologic, icterul corespunde unei hiperbilirubinemii moderate, care în general nu depășește 30 mg/l și se explică prin deficitul de conjugare a bilirubinei libere, determinat de scăderea titrului glicuronil-transferazei. Dozarea sa precizează diagnosticul (în icterul Meulengracht, glicuronil-transferaza atinge numai 25-50 % din valoarea normală).

Tratamentul constă în administrarea de inductori enzimatici, care determină dispariția icterului prin normalizarea titrului glicuronil-transferazei și a proteinei vectoriale. Se utilizează Fenobarbital tb. a 0,10 g sau 0,015 g, în doză de 0,180 g/zi, repartizată în trei prize, în cursul episoadelor icterice. Icterul Meulengracht este benign, nu influențează durata sau calitatea supraviețuirii, chiar în absența tratamentului.

164.-Icterul microzomal

1.-Sindromul Crigglér-Najjar este o afecțiune ereditară, cu transmitere autosomal-recesivă, determinată de deficitul complet în glicuronil-transferază (spre deosebire de icterul Meulengracht, unde deficitul enzimatic este parțial și asociat cu deficitul proteinei vectoriale a bilirubinei).

Diagnosticul este posibil imediat după naștere: colorația icterică se accentuează rapid, apar tulburări de conștiență, rigiditatea cefei și a membrelor, opistotonus și convulsii (icter nuclear), în curaul cărora survine moartea. Icterul corespunde unei hiperbilirubinemii neconjugate masive (130-480 mg/l), cu absența totală a bilirubinei conjugate și probe hepatice normale. Bilirubina formată se elimină parțial prin scaun (m.f. colorate) sub formă de "coprobilinogen". Histologic, ficatul apare normal, atât la microscopul optic, cât și în microscopia electronică. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin determinarea glicuronil-transferazei (titrul este zero).

Tratament: exsanghinotransfuzie. De precocitatea instituirii sale depinde durata și calitatea supraviețuirii (prezența și severitatea leziunilor neurologice).

NB: de remarcat caracterul convențional al clasificării icterelor hepatocelulare în premicrozomale și microzomale: icterul Meulengracht și Criggler-Najjar, determinate de deficitul (parțial și respectiv, total) al aceleiași enzime, sînt clasificate fiecare într-un grup separat, nu pe baza criteriilor clinice, ci al asocierii, în cazul icterului Meulengracht, al deficitului în proteină vectoare (a cărei existență nu a fost însă demonstrată !)

2.-Alte ictere microzomale, determinate de asemenea de deficitul glicuronil-transferazei, sînt: icterul fiziologic al NN(imaturitatea funcțională a enzimei); sd.Lucey-Driscoll(inhibarea enzimei printr-un produs steroid din laptele matern); icterul medicamentos(prin acțiunea inhibitorie exercitată de unele medicamente -Novobiocină, vit.K- asupra glicuronil-transferazei); în cursul anastomozei porto-cave ("oculirea" celulei hepatice determină deficitul parțial de utilizare a enzimei).

c.-Icterul postmicrozomal.

1.-Sindromul Dubin-Johnson este o afecțiune ereditară cu mod de transmitere necunoscut, determinată de deficitul de excreție a bilirubinei conjugate și concomitent, a BSP, anionilor organici, substanțelor de contrast etc. Diagnosticul se suspicionează clinic în fața unui pacient între 20-40 ani care prezintă icter, hepatomegalie și fenomene digestive polimorfe cu ocazia ingestiei de alcool, stressului chirurgical, infecțiilor, sarcinii. Biologic se constată hiperbilirubinemie mixtă (bilirubina conjugată reprezentînd în medie 60 % din valoarea bilirubinei totale) și retenție de aspect particular a BSP: normală sau moderat crescută la 45 min, este net patologică la 60 min. (fenomenul este patognomonic pentru sd.Dubin-Johnson și Rotor -a se vedea mai jos). Diagnosticul se confirmă prin laparoscopie (care pune în evidență colorația neagră-albăstruie "ca cerneala" a ficatului) și prin puncția-biopsie hepatică (decelînd fibroză strict perilobulară, care nu pătrunde în parenchim, și prezența a doi pigmenți, de culoare brun-negricioasă și proveniență necunoscută). Deci, diagnosticul de certitudine este dat de:

biopsie + BSP + hiperbilirubinemie mixtă.

Deși nu este necesar tratament (prognosticul fiind excelent), cunoașterea existenței acestui sindrom(ca și a icterului Rotor) este importantă pentru diagnosticul diferențial

al hepatitelor cronice, cu care sînt de cele mai multe ori confundate.

2.-Sindromul Rotor este icterul Dubin-Johnson fără pigment. Diagnosticul se precizează biologic (hiperbilirubinemie mixtă, retenție patologică a BSP), în context clinico-anamnestic similar icterului Dubin-Johnson. Laparoscopia și biopsia hepatică îl exclud pe acesta din urmă. Nu necesită tratament. Prognosticul este bun.

3.-Ic t e r u l " p o s t h e p a t i c " se datorează unui obstacol mecanic sau funcțional, intra- sau extrahepatic, în calea fluxului biliar. Indiferent de natura acestui obstacol, diagnosticul este posibil prin decelarea următoarelor semne: a.-în amonte de obstacol: refluarea tuturilor constituenților bilei în torrentul sanghin (deci: creșterea bilirubinei totale pe seama celei conjugate, creșterea sărurilor biliare în sânge, a lipemiei, a colesterolului total cu menținerea raportului colesterol esterificat/total = $2/3$, creșterea fosfatazelor alcaline serice, retenția BSP); b.-în aval se constată diminuarea sau absența pigmentilor biliari în materiile fecale, steatoree, defect de absorbție a vitaminelor liposolubile (ADEK), cu alungirea timpului Quick (corectabil prin administrare parenterală de vit.K) și creșterea eliminării pigmentilor biliari în urină.

Diagnosticul diferențial între colestaza intra- și extrahepatică este de excludie(absența unui obstacol pe căile biliare extrahepatice permite suspiciunea colestazei intrahepatice). Recent, s-a decelat o proteină anormală (lipoproteina X), a cărei determinare, asociată cu a colesterol-acil-transferazei, indică existența colestazei intrahepatice.

a.-Sindromul de colestază intrahepatică. Diagnosticul pozitiv este clinic: icter + prurit + xantelasma + tulburări determinate de hipovitaminoza ADEK și biologic(sindromul de colestază menționat mai sus), în contextul absenței unui obstacol pe căile biliare extrahepatice. Histologic (examen facultativ), leziunile constau în acumularea bilei în hepatocite, celulele Kupfer și canaliculele biliare, cu formare de trombi biliari și apariția de neocanalicule. Uneori

se constată necroză hepatocitară, predominant centrolobu-
lară, a cărei intensitate depinde de gradul și durata cole-
stazei. Sindromul de coleastă intrahepatică poate fi pri-
mitiv (afecțiuni ereditare, în general rar întâlnite, cu
evoluție recurentă sau continuă și prognostic bun) sau se-
cundar unei infecții, agresiuni toxice sau imunologice (de
ex., hepatita virală colestatică, hepatita toxică medicamen-
toasă, cirozele biliare primitive).

b.-Sindromul de coleastă extrahepatică este de-
terminat de existența unui obstacol mecanic la nivelul că-
ilor biliare principale (de natură litiazică, inflamatorie
sau tumorală). Diagnosticul pozitiv este sugerat de tabloul
clinic (icter de intensitate progresivă, cu dureri în hipo-
condrul drept, uneori colicative, prurit acerb, eventual he-
patomegalie și febră) și confirmat de tabloul biologic de co-
leastă (menționat mai sus). Pentru decelarea naturii obsta-
colului este necesar examen radiologic, eventual laparoscopie
sau laparotomie exploratorie. Tratamentul este etiolo-
gic și simptomatic. Important: ameliorarea netă a simptoma-
tologiei algice sub aspirină indică natura neoplazică a
obstacolului.

DIAGNOSTICUL GENERAL AL SD. ICTERICE

Bilir.D. Bilir.I. Elim.ur. Elim.mf Histol. AHC

| | | | | | | |
|-----------------------------|-----|-----|-----|---|-----|-----|
| Icter hemo- litic | + | +++ | + | + | - | (+) |
| Icter hepato- celular | | | | | | |
| -pm,microz. | ± | +++ | ± | ± | - | +++ |
| -postmicroz. | +++ | + | +++ | ± | +++ | +++ |
| Icter cole- static | +++ | ± | +++ | ± | - | (+) |

SINDROAME BIOLOGICE HEPATICE

1.-Sindromul hepatopriv (insuficiență celulară hepatică)

a.-retenția BSP (clearance fracționat sub 11 %)

b.-scăderea substanțelor sintetizate la nivel

hepatic: albumine; complexul protrombinic și factorul IX; TQ nu se corectează după administrare de vitamină K; raportul colesterol esterificat/colesterol total scade sub 60 %); proba simplă de încărcare cu glucoză și testul la glucagon patologice;

c.-perturbarea sintezei de glicogen și a funcției de detoxifiere la nivel hepatic (galactozuria, levulozemie și fructozemia crescute; testul cu acid hipuric patologic);

2.-Sindromul colestatic:

-creșterea bilirubinei totale, predominant pe seama celei directe;

-retenția patologică a BSP;

-creșterea colesterolului total, esterificat și a lipoproteinei X;

-creșterea fosfatazelor alcaline serice;

-alungirea TQ, corectat de administrarea parenterală de vitamină K (testul Koller);

3.-Sindromul inflamator:

-creșterea gamma-globulinelor,

-creșterea IgA, IgG sau IgM la imunelectroforeză;

-pozitivitatea testelor de turbiditate serică;

4.-Sindromul de citoliză (necroză hepatocelulară):

-creșterea transaminazelor, OCT(ornitil-carbamil-transferaza), LDH (lactic-dehidrogenaza), aldolaza;

-creșterea fierului seric peste 120 gamma %

Tabel XX Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei.

I.-Ficat palpabil(dar fără mărire de volum):

- poziție joasă a hemidiafragmului drept, congenitală sau dobândită (astm bronic, emfizem);
- leziuni subdiafragmatice (abces);

II.-Hepatomegalie:

- 1.-lobul Riedel; boala polichistică a ficatului; alte malform.
- 2.-ficat biliar (colestază; sd.Dubin-Johnson, Rotor);
- 3.-ficat metabolic (teaurismoze, steatoza, hemocromatoza, degenerescența hepato-lenticulară, amiloidoza; diabetul tratat cu exces de insulină);
- 4.-ficat vascular(insuficiența cardiacă; sd. Budd-Chiari)
- 5.-afecțiuni inflamatorii (hepatite, ciroza cu excepția stadiului tardiv);
- 6.-tumori primitive, secundare și afecțiuni hematopoetice;

Tabel XXI

Diagnosticul etio-patogenic al hipertensiunii
portale (HTP)

- 1.-Cresterea rezistenței vasculare: A.-intrahepatică: ciroză, procese infiltrative difuze (ex.: sarcoidoză), boala polichistică, schistosomiază; B.-prehepatică: tromboza venei porte, pyleflebită, compresiune extrinsecă tumorală; C.-posthepatică: sd.Budd-Chiari, maladia veno-ocluzivă etc.

- 2.-Aflux splenhic sanghin crescut: splenomegalie; șunturi AV difuze; fistule AV importante;

- 3.-Perturbări de decompresiune la nivelul colateralelor venoase(esofagiene, retroperitoneale, periombilicale, hemoroidale).

Tabel XXII

Diagnosticul diferențial al ascitei

- mărirea de volum a abdomenului în: obezitate rapid instalată; sarcină; formațiuni chistice ovariene; tumori ale viscerelor abdominale; meteorism abdominal.

HEPATITELE CRONICE

Definiție: hepatopatii caracterizate printr-un proces inflamator cronic de etiologie variată, asociat sau nu cu necroză și fibroză, dar fără regenerare nodulară și care durează de cel puțin un an.

Aspectul heterogen clinic și morfologic al hepatitelor cronice permite definirea a două forme: 1.-hepatita cronică persistentă (HCP): procesul inflamator cronic se exprimă printr-un infiltrat limfo-plasmocitar și histiocitar limitat la nivelul spațiilor porte, dar fără afectare hepatocelulară și -în general- fără manifestări clinice pregnante; 2.-hepatita cronică agresivă (HCA); sinonime: HC activă, progresivă, evolutivă. Se caracterizează prin extinderea infiltratului inflamator din spațiul port în interiorul lobulului hepatic, cu formare de septuri intralobulare, necroză hepatocelulară cu eroziunea limitantei interne și fibroză, procese care determină remanierea arhitecturii hepatice. Expresia clinică este polimorfă. Evoluția se poate face fie lent (uneori cu regresie spre HCP), formă care a fost denumită HCA tip A, fie rapid, spre ciroză (HCA tip B).

Deci :

HCP = infiltrat inflamator în spațiul port;
potențial evolutiv nul sau minim.

HCA = NECROZA + FIBROZA pe fond de
infiltrat inflamator extins:
-tip A → HCP sau staționar;
-tip B → ciroză.

Diagnosticul hepatitelor cronice (HC)

1.-Diagnosticul pozitiv poate fi suspicionat clinic, dar certitudinea este adusă de examenul MORFOLOGIC și BIOLOGIC.

a.-clinic: în HCP pacient asimptomatic sau cu tulburări minore de ordin general (astenie) sau local (jenă în hipocondrul drept, sindrom dispeptic biliar), prezentînd în antecedente hepatită virală, consum etanolic, contact cu toxice industriale sau casnice, abuz de medicamente -în special derivați de chinoleină: Mexaform, Mexase, Saprozan, la care examenul obiectiv decelează (uneori) hepatomegalie moderată, nedureroasă; la aproximativ 50 % din cazuri examenul obiectiv este normal; în HCA, dimpotrivă, se constată un tablou clinic complex, sugerînd uneori un sd. disimun (vítíligo, sd. Sjögren, eritem nodos, urticarie); frecvent, pacientul prezintă: mani-

festări digestive (inapetență, dureri în hipocondrul drept la efort sau post-prandial; obiectiv: hepatomegalie fermă, dureroasă, regulată, eventual splenomegalie moderată); pulmonare (infiltrate fugace, hemoptizii, focare pneumonice, epansament pleural); cardio-vasculare (miocardite cu tulburări de ritm sau de conducere), manifestări renale (sd. nefrotic, glomerulonefrita membranoasă), tulburări neuro-psihice (fobii, astenie);

b.-biologic: în HCP: transaminazele, gamma-globulinele, testele de turbiditate serice NU SÎNT MODIFICATE. Alteori se poate înfîlîni creșterea tranzitorie a transaminazelor (pînă la cel mult de 4 ori valoarea normală) și a gamma-globulinelor (20-22 %), pentru perioade de 2-10 zile, cu revenire spontană la normal. Retenția BSP ușor alungită. În 50 % din cazuri se poate înfîlîni AgHB_s. Uneori se decelează Ac. anti-fibră musculară netedă, antinucleari, dar la un titru redus; în HCA: tablou biologic complex: sd. de colestază intrahepatică (creșterea bilirubinei totale pe seama celei conjugate, fosfatazele alcaline serice moderat crescute); sd. hepatocitolitic, sd. biologic al insuficienței hepato-celulare, sd. inflamator, sd. autoimun (Ac. anti-fibră musculară netedă prezenți la 80 % din cazuri, asociați eventual cu Ac. antinucleari, anti-mitocondriali, factor reumatoid etc.), sd. hematologic (hipersplenism);

c.-morfologic: puncția-biopsie hepatică (PBH) este absolut necesară pentru precizarea diagnosticului: 1.-în HCP se constată leziuni inflamatorii minime (infiltrat predominant limfocitar) în spațiile porte și discretă fibroză portală (fără depășirea limitantei interne și FĂRĂ necroză celulară sau modificarea arhitecturii hepatice). Imaginea este staționară în timp (ani de zile); 2.-în HCA se constată extinderea infiltratului inflamator din spațiul port, în interiorul lobulului hepatic; consecutiv, apar leziuni de necroză hepatocitară cu eroziunea limitantei interne ("piecemeal necrosis" = necroză parcellară), aspect care predomină în tipul A, cu evoluție lentă sau regresivă spre HCP; alteori, necroza se extinde intra- și interlobular ("bridging necrosis" = necroză în punte), aspect caracteristic tipului B, cu evoluție cirogenă. Vindecarea leziunilor necrotice se produce prin fibroză, cu a-

ceeași dispoziție intra- și interlobulară. Consecința acestor fenomene este dezorganizarea arhitecturii lobulare (spre deosebire însă de ciroză, nu se întâlnește regenerare nodulară).

În concluzie,

HCP = pacient asimptomatic + hepatomegalie;
transaminazele < de 4 ori normalul pentru
perioade sub 12 zile;
gamma-globulinele: cel mult 20-22 %;
morfologic: infiltrat inflamator în sp. port
+ fibroză strict în sp. port.

HCA = tablou clinic complex; hepato-splenomegalie;
tablou biologic complex; important:
transaminaze > de 4 ori normalul,
gamma-globuline peste 25 g/l
morfologic: infiltrat inflamator extins,
NECROZĂ + FIBROZĂ intra- și interlobulară.

2.-Diagnosticul etiologic al HC: este esențial, întrucât îndepărtarea eventualului factor etiologic poate determina, în special în HCP, restitutio ad integrum. Anamneza, examenul clinic și de laborator pot releva existența factorilor infecțioși (hepatită virală, în special tip B) toxici (etilism cronic; toxice industriale sau casnice, în special insecticide organo-clorate, tetracloretanul; toxice medicamentoase: în special derivații de chinoleină: Mexaform, Mexase, Saprozan), fizici (iradiere accidentală, profesională sau terapeutică; hipotermie sau hipertermie) sau nutriționali (dietă dezechilibrată, carența proteică; sindroame de malabsorbție).

3.-Diagnosticul patogenetic. Pentru factorii infecțioși, toxici și fizici se presupune acțiunea directă asupra celulei hepatice; factorii nutriționali determină inițial perturbarea metabolismului hepatic, cu steatoză și ulterior, steato-necroză, steato-ciroză. Indiferent însă de natura factorului etiologic inițial, perpetuarea leziunilor hepatice după îndepărtarea acestuia, pare să fie de natură imună. Argumente în favoarea ipotezei imuno-patogenice a HC sînt datele clinice (HCA se asociază uneori cu manifestări clinice sugerînd un proces disimun); datele biologice (prezența auto-Ac; sindromul biologic inflamator); datele morfologice (infiltratul inflamator limfo-plasmocitar aflat la originea leziunilor de necroză); eventual: ameliorarea HCA sub tratament imuno-supresor (date incerte în prezent).

4.-Diagnosticul diferențial se face cu hepatita virală acută formă prelungită (cronicizarea acestei forme de

hepatită se poate afirma după 12-18 luni de evoluție; sub acest interval, se consideră că este vorba de HV subacută. Diagnosticul diferențial între HC și ciroza hepatică se face clinic și prin PBH (absența regenerării nodulare în HC).

Evoluția și prognosticul HC

În absența tratamentului, HCP evoluează spre ciroză în 5-10 % din cazuri; în 90-95 % din cazuri este staționară sau se vindecă spontan, cu prețul unei discrete fibroze portale. În HCA, evoluția fără tratament poate fi lentă (tip A) sau rapid cirogenă (tipul B). Tratamentul poate determina eventual ameliorarea sau stabilizarea leziunilor (în 20 % din cazuri). Deși evoluția este imprevizibilă și unii autori ar cita supraviețuiri de durată, prognosticul în HCA este înfaust: 30-50 % din cazuri decedează în primii 5 ani de la diagnostic. Valoarea tratamentului este incertă.

Tratamentul hepatitelor cronice.

1.-HCP: NU NECESITĂ TRATAMENT ! Dimpotrivă, administrarea intempestivă a medicamentelor "hepatoprotectoare" poate fi nocivă (suprasolicită funcția de detoxifiere), iar a imunosupresoarelor este incertă ca beneficiu și în plus, grevată de riscul colestazei intrahepatice și a citolizei hepatocelulare. Se recomandă: prelungirea repaosului în decubit cu 3-4 ore pe zi (ameliorează fluxul sanghin hepatic), alimentație completă, echilibrată în principii alimentare, cu excluderea băuturilor alcoolice, a alimentelor vechi sau conservate (inclusiv a compoturilor din comerț), evitarea contactului cu substanțe toxice, a mediului poluat radică și a consumului abuziv de medicamente (antialgice, sedative, laxative -în special Fenisan, eubiotice intestinale -Mexaform etc.). Se va efectua control clinic și biologic periodic (la 6 luni), puncție-biopsie hepatică repetată (la 1 an).

2.-HCA: IMPUNE TRATAMENT SUSTINUT (deși valoarea acestuia este de fapt incertă). Se recomandă :

a.-repaos la pat: ameliorează fluxul sanghin hepatic cu aprox. 40-50 %, reducând astfel riscul necrozei hepatocelulare prin ischemie relativă. În puseele evolutive se impune spitalizarea pentru cel puțin o lună, în scopul respectării repaosului, regimului igienico-dietetic, tratamentului și pentru supraveghere clinico-biologică; în perioadele de acalmie, se va prelungi repaosul în decubit, la 15-18 h pe zi;

b.-regim alimentar: echilibrat, bogat în proteine (1,5 g/Kgc) și glucide (350-400 g/zi, cu excepția cazurilor cu diabet asociat) și moderat hipolipidic (în funcție de toleranță: 60-80 g/zi). Sarea este permisă în cantități normale, cu excepția pacienților care sînt în curs de tratament cortizonic. Sînt absolut interzise băuturile alcoolice, alimentele vechi sau conservate, carnea grasă (inclusiv peștele gras), carnea de vînat, alimentele cu conținut lipidic crescut (alune, nuci, fasole), brinzeturile fermentate, condimentele (cu excepția sării);

c.-Tratamentul medicamentos.

Deși patogenia imună este îndoielnică, tratamentul imunosupresor de durată pare a fi util în HCA:

-Corticoterapia. Nu există o schemă standard, dar în general se începe cu o doză de 1 mg/Kgc/zi timp de 2 săptămîni, după care, dacă s-a obținut ameliorare clinică și biologică, se reduce progresiv doza, cu 5 mg la 5 zile, pînă la o doză de întreținere de 15-20 mg/zi, care trebuie administrată cel puțin 12 luni. Sau, se poate începe cu doza de 0,5 mg/Kgc/zi, scăzînd după o săptămînă cu 5 mg la 5 zile, pînă la doza de 15-20 mg/zi, care va fi continuată de asemenea cel puțin 12 luni (deși normalizarea transeaminazelor și a gamma-globulinelor se produce în timp de două luni, se recomandă corticoterapie de durată, dat fiind pericolul recăderilor). Școala franceză recomandă administrarea de la început a unei doze de 20 mg Prednison pe zi, dar care se menține timp de mai mulți ani, sau asocierea : Prednison 10mg/zi cu Azathioprină (Imuran) 50 mg/zi, aceeași durată. Dată fiind incertitudinea asupra patogeniei HCA, precum și riscul corticoterapiei (ea însăși poate determina hepatocitoliză), pare justificat tratamentul cu doze mici sau moderate de Prednison (20 mg/zi sau 0,5 mg/Kgc/zi doză inițială) pentru o durată de aproximativ 12 luni. Dacă se produce recăderea biologică în cursul corticoterapiei cu doze mici, se pot crește dozele sau se asociază tratament imunosupresor citostatic (Azathioprină, Clorambucil). Pentru contraindicațiile corticoterapiei și tratamentul asociat (KCl, pansamente gastrice, calciu), se va consulta capitolul p.609 . NB! În cursul corticoterapiei din HCA nu se vor administra anabo-

lizanți androgeni (favorizează colestaza intrahepatică și hepatocitoliza);

-Tratamentul imunodepresor citostatic: se administrează în cazul contraindicațiilor sau insuficienței corticoterapiei. Datorită riscului carcinogen și pericolului de agravare a hepatitei cronice prin suplimentarea leziunilor de citoliză, utilizarea sa reprezintă o excepție. Se pot utiliza Azathioprina (Imuran, cp. a 50 mg), Clorambucilul sau 6-MP (Purinethol);

-Asocierea corticoidi-imunodepresoare ar permite o toleranță superioară a drogurilor, cu reducerea la jumătate a dozei pentru fiecare din ele, dar rezultatele nu sînt superioare monoterapiei și în plus, apare riscul carcinogen;

-Alte medicații: 1.-tratamentul "hepatoprotector" ar avea o eficiență îndoielnică. Vitaminele din grupul B, E, acidul nicotinic, fosfolipidele (în preparatul Essentiale, Endonal) ar avea rol favorabil în metabolismul hepatic și regenerarea hepatocitară (dar arhitectura hepatică este dezorganizată, deci "regenerarea" morfologică nu corespunde restabilirii funcționale a lobulului hepatic, ci pare similară regenerării din ciroze); acidul orotic, (conținut în preparatul Purivor) s-a dovedit inductor al necrozei hepatocitare, deci s-a renunțat la utilizarea sa; factorii lipotropi (metionina, colina -de ex., în preparatul Mecopar) au acțiune îndoielnică: uneori ar favoriza necroza hepatocitară; acidul aspartic (de preferat preparatul Aspatofort, care nu conține metionină) intervine în ciclul ureogenezelor, favorizînd deci metabolismul amoniacului la nivel hepatic; aminoacizii esențiali, în special arginina, intervin de asemenea în metabolismul amoniacului și potențează funcția de detoxifiere la nivel hepatic; administrarea de glucoză (iv, în perfuzii de 10 %, 500-1000 ml/24 h, cu glucoză 33 % 100-200 ml/24 h) favorizează refacerea glicogenului hepatic; se asociază vitamina C (iv sau per os), vitamina P (în preparatul Tarasin, cp. III-VI/24 h) cu rol în refacerea membranelor celulare și stabilizarea acestora; 2.-anabolizantele ar avea efect favorabil asupra regenerării hepatice. Se pot administra Nerobolil f. a 1 ml inj. i.m. o dată pe săptămînă sau

Norbetalon (preparat RSR, echivalent Nerobolilului), care prezintă acțiune androgenică relativ redusă; în insuficiența hepatică, orice anabolizant este contraindicat.

Supravegherea tratamentului în HCA comportă control clinic și biologic (săptăminal, până la remisiunea biologică, apoi lunar), precum și histologic (PBH se repetă anual).

Tratamentul sindroamelor clinice asociate:

-hipersplenismul: ameliorarea se poate produce în cursul tratamentului cu Prednison sau imunosupresoare. Dacă nu se obține remisiunea, se practică splenectomie. Dacă intervenția chirurgicală este contraindicată sau dacă nu e corectat citopenia (uneori se asociază și sechestrarea splenică a elementelor figurate), se pot administra alcaloizii de Vinca Rosea, în special vincristina (după schema menționată la pag. 380);

-tratamentul sindromului dispeptic biliar și intestinal, tratamentul pancreatitei asociate vor fi expuse separat (Cap.p.492).

Supravegherea pacientului cu HC în ambulator.

1.-în cazul HCP se va efectua control clinic și biologic la șase luni; puncția-biopsie hepatică se repetă la 1-2 ani, în funcție de datele biologice și clinice. Se va insista asupra respectării repaosului diurn și regimului igienico-dietetic;

2.-în cazul HCA, se impune spitalizare periodică (aproximativ de trei ori pe an, sau mai frecvent, în funcție de caracterul evolutiv al afecțiunii), pentru control biologic, histologic și tratament. În ambulator se va urmări starea clinică (control la 2 săptămâni), biologică (lunar) și respectarea indicațiilor terapeutice, igienico-dietetice. În funcție de caracterul evolutiv, se va aprecia necesitatea întreruperii terapeutice a cursului sarcinii. Pentru HCA survenind în context heredo-colateral disimun se recomandă sfat genetic.

C I R O Z E L E H E P A T I C E

Definiție: hepatopatii cronice, caracterizate printr-un proces inflamator difuz, cu necroză hepatocelulară și fibroză consecutivă, asociat cu leziuni de regenerare nodulară parenchimatosa.

Clasificare: 1.-ciroza Laennec (nutrițională, etanolică); 2.-ciroza postnecrotică (secundară hepatitei virale); 3.-ciroza biliară (primitivă sau secundară); 4.-ciroza pigmentară (hemocromatoză); 5.-ciroza cardiacă; 6.-ciroze de cauză rară (perturbări metabolice; boli infecțioase; procese infiltrative hepatice de durată; tulburări gastro-intestinale; intoxicații exogene cronice).

Diagnosticul pozitiv.

1.-Ciroza Laennec. Sinonime: ciroză atrofică; ciroză septală, portală, alcoolică, steato-ciroză.

Diagnosticul se suspicionează clinic în fața unui pacient cu hepatomegalie regulată, nedureroasă, la care se asociază în stadiile tardive fenomene de decompensare vasculară (ascită, edeme) sau parenchimatosa (icter, comă hepatică), cu reducerea în dimensiuni a volumului ficatului și la care anamneza relevă consum cronic de alcool, asociat sau nu cu deficit nutrițional.

Biologic, se constată prezența sindromului de insuficiență hepato-celulară (retenția anormală a BSP poate fi mult timp unica anomalie), sindromul inflamator (creșterea VSH și a gamma-globulinelor, predominant pe seama IgG, cu scăderea albuminelor), sd. de retenție biliară (bilirubină mixtă); uneori, sd. de citoliză (creșterea TGP, LDH, aldează).

OCT). De notat: consumul de alcool poate declanșa puseul de citoliză sau un sindrom Zieve (hiperlipemie + anemie hemolitică + icter, la care se asociază dureri intense în epigastru). Spre deosebire de alte forme de ciroză, în ciroza Laennec se întâlnește frecvent un sindrom anemic, cu determinism complex: deficit de folați, sîngerări oculte digestive, efect toxic al etanolului asupra măduvei hematopoetice, hipersplenism (caracteristic pentru anemia din ciroza Laennec ar fi aspectul particular al hematiilor, care prezintă neregularități în formă de spini pe suprafața lor="acantocite").

Deci, probabilitatea de diagnostic ar fi dată de: anamneză (consum cronic de alcool) + evoluția clinică (hepatomegalie mult timp asimptomatică, apoi reducerea în dimensiuni a volumului ficatului) + tabloul biologic (caracteristic: sd.Zieve, acantocitoză).

Diagnosticul de certitudine este însă morfologic: puncția-biopsie relevă fibroză difuză, fină, uniformă, steatoză hepatică și necroză celulară, iar insulele de regenerare celulară sînt de dimensiuni mici (infralobulare), corespunzînd rețelei fine de fibroză.

2.-Ciroza postnecrotică. Sinonime: ciroza toxică, ciroza multilobulară, ciroza post-hepatitică, ciroza idiopatică (sau criptogenetică).

Diagnosticul este sugerat anamnestic, de prezența hepatitei virale (în 25 % din cazuri), adeseori cu evoluție lentă, subacută, sau a intoxicațiilor cu ciuperci necomestibile (Amanita phalloides), toxice industriale (fosfor), rareori abuz de medicamente (izoniazidă, iproniazidă).

Ca și în ciroza Laennec, evoluția este insidioasă; se poate decela fortuit o hepatomegalie regulată, nedureroasă; uneori, primul simptom poate fi decompensarea vasculară sau parenchimatousă (se afirmă că ciroza Laennec decompensează predominant vascular, iar ciroza postnecrotică - predominant parenchimatous).

Biologic, spre deosebire de ciroza Laennec, predomină sindromul citolitic moderat și inflamator (hipergammaglobulinemie: 3-4 g/100 ml.ser).

Examenul morfologic permite diagnosticul de certitudine: dispariția parenchimului hepatic pe zone întinse; colaps stromal și benzi groase de fibroză; noduli mari, neregulați, delimitați de benzile de fibroză și care conțin parenchim intact sau insule afuncționale, provenite în urma procesului de regenerare.

3.-Ciroza biliară. Sinonim: ciroza hipertrofică Hanot. Tabloul clinic, biologic și histopatologic caracteristic cirozei este determinat de retenția biliară.

Clasificare: ciroza biliară primitivă (idiopatică; mecanism patogenetic: probabil disimun; retenția biliară este exclusiv intrahepatică) și ciroza biliară secundară (prin obstacol mecanic pe căile biliare principale).

Diagnosticul este precizat de sindromul clinic și biologic de colestază, la care se adaugă, după un interval variabil (câteva luni → 3-5 ani), semne de decompensare parenchimatooasă și vasculară.

Clinic, se constată icter progresiv, prurit, xantelasma, steatoree; hepato-splenomegalie.

Biologic, creșterea bilirubinei totale pe seama celei directe, colalemie, colalurie; hiperlipidemie și hipercolesterolemie; creșterea fosfatazelor alcaline serice.

La acest tablou, se adaugă, în ciroza biliară primitivă, manifestări sugerând un proces disimun: clinic: sclerodactilie, fenomene Raynaud, teleangiectazii; biologic: creșterea marcată a IgM, prezența Ac. antimitocondriali (în 95 % din cazuri), perturbarea imunității celulare.

În ciroza biliară secundară, explorarea radiologică permite diagnosticul și tratamentul etiologic, decelând calculi biliari; stricturi coledociene postoperatorii; anomalii congenitale; tumori de cap de pancreas etc. De menționat însă că mecanismul etiopatogenic este în parte necunoscut: obstacolul mecanic nu explică leziunile întinse intrahepatice și constituirea cirozei.

De notat: în fața unui pacient cu sd. clinic și biologic de colestază, se vor face toate explorările necesare (radiologice, eventual laparoscopie și laparotomie explora-

torie) în vederea descoperirii unui obstacol mecanic extra-hepatic.

Puncția-biopsie hepatică este grevată de riscul peritonitei biliare.

4.-Ciroza pigmentară: hemocromatoza (pag.482);

5.-Ciroza cardiacă: semne de insuficiență cardiacă globală sau predominant de tip drept + ascită progresivă + sd. de insuficiență hepato-celulară.

6.-Ciroze de cauză rară : a.-perturbări metabolice: galactozemiile și fructozemiile congenitale; tezaurozmozele; deficitul în alfa₁-antitripsină, sd.Fanconi etc.; b.-boli infecțioase: toxoplasmoză, infecțiile cu virus citomegalic, bruceloza, schistosomiaza etc.; procese infiltrative hepatice de durată: sarcoidoza, tbc.; d.-tulburări gastro-intestinale : sd.de malabsorbție; e.-intoxicații cronice exogene: arsenic, consum cronic de medicamente(fenacetină, fenilbutazonă, HIN-etc.)

Deci:

-ciroza hepatică= infiltrat inflamator + necroză + fibroză + r e g e n e r a r e n o d u l a r ă. Particularități:

- c. Laennec: alcool; ficat mare → mic; decompensare predominant vasculară; morfologic: fibroză fină, micronoduli;
- c. postnecrotică: hepatită; decompensare predominant parenchimatooasă; fibroză masivă, macronoduli;
- c. biliară : colestază + sd.disimun(f.primitivă) sau + obstacol mecanic extrahepatic(f.secundară); splenomeg.
- hemocromatoza: ciroză + diabet + hipersideremie;
- c. cardiacă: valvulopatie sau pericardită constrictivă + sd. de insuficiență hepato-celulară;
- c. de cauză rară: decelarea factorului etiologic sau al AHC.

Diagnosticul etapei evolutive

1.-Perioada compensată: clinic: pacientul este asimptomatic sau prezintă acuze polimorfe digestive (inapetență,

, senzație de sațietate precoce, tulburări de tranzit, meteorism abdominal), neuro-psihiice (insomnii, coșmaruri, fobii), alergice: urticarie; eventual: hemoragice (echimoze spontane, gingivoragii, peteșii). Biologic, singura anomalie decelabilă poate fi retenția patologică a BSP; în unele cazuri se asociază sd. disimun (prezența de Ac. antimitocondriali, antinucleari, anti-fibră musculară netedă, prezența AgHB_s, perturbarea imunității celulare). Examenul morfologic precizează dg.

2.-Perioada decompensată. Pacientul prezintă semne de decompensare portală: ascită + circulație colaterală, varice esofagiene (și hemoragie digestivă superioară consecutivă), hemoroizi, varice intestinale; encefalopatie portală; -asociate sau nu cu semne de decompensare parenchimatoasă (ficatul devine mic; apare icter; sindrom hemoragipar prin deficit de sinteză a factorilor complexului protrombinic la nivel hepatic); sindrom endocrin (ginecomastie, hipopiloziție, tulburări gonadice); sindrom cutanat (stelute vasculare, eritem palmar, retracție aponevrotică palmară Dupuytren etc.). Stadiul final al decompensării parenchimatoase este coma hepatică.

De menționat: deși simptomatologia perioadei decompensate recunoaște un mecanism patogenetic adeseori intricat (de ex., ascita este marca decompensării portale, dar în același timp relevă scăderea albuminelor sanghine datorită decompensării parenchimatoase), în unele cazuri se întâlnește decompensare disociată (predominant vasculară: în ciroza Laennec -sau predominant parenchimatoasă: în ciroza postnecrotică).

Diagnosticul complicațiilor majore ale cirozelor.

1.-Hipertensiunea portală.

Definiție: creșterea presiunii venoase portale peste valorile normale. În sectorul presinusoidal, valorile normale sînt: 10-15 cmH₂O (=8-10 mmHg); în sectorul sinusoidal: 5-10 cmH₂O (7-10 mmHg); în sectorul postsinusoidal: 2-5 cmH₂O (5-8 mmHg).

Consecința hipertensiunii portale: încetinirea fluxului sanghin în teritoriul port, dezvoltarea circulației colaterale, congestie pasivă a splinei (cu fenomene de hipersplenism) și a celorlalte viscere abdominale.

Diagnostic: clinic: 1.-prezența circulației colaterale (venectazii periombilicale, latero-abdominale, esogastrike, hemoroidale); 2.-sîngerări digestive (varice esofagiene, hemoroizi, mai rar varice intestinale); 3.-splenomegalie cu fenomene de hipersplenism; 4.-episoade de encefalopatie portală (pag.479). Biologic, se decelează prezența hipersplenismului, iar în cursul encefalopatiei, creșterea amoniacului sanghin (între 300-500 gamma%), cu aminoacidemie și glutaminorahie, dar cu TGP în limite normale.

2.-Ascita.

Definiție: retenție anormală de lichid intraperitoneal. Sînt decelabile clinic cantitățile care depășesc 500 ml. În cursul cirozei hepatice, apariția ascitei este determinată de un complex de factori: 1.-hipertensiune portală; 2.-hipoalbuminemie; 3.-retenție hidrosalină crescută, prin hiperaldosteronism secundar.

Diagnostic: clinic: matitate deplasabilă pe flancuri, semnul valului; biologic: este necesară paracenteza; se apreciază: 1.-culoarea și transparența: în ciroză, lichidul este clar, sero-citrin (un lichid de ascită chilos = limfom malign, tumoră de pancreas; hemoragic = adenocarcinom hepatic pe ciroză); 2.-conținutul în proteine: în ciroză, 1,5-3 g% (Rivalta negativ = transsudat); creșterea conținutului proteic sugerează: suprainfecția; ad.Budd-Chiari; pericardita constrictivă; 3.-citologia (limfocite în număr redus, rare celule mezoteliale în ciroza hepatică; dacă se asociază adenocarcinomul hepatic: placarde de celule tumorale, lichid hemoragic); 4.-bacteriologia (a nu se uita însămînțarea pentru BK).

3.-Coma hepatică (insuficiența hepatică severă)
(a se vedea pag 477)

4.-Sindromul hepato-renal: apariția insuficienței renale funcționale, aparent fără intervenția unui factor declanșator, cu evoluție în majoritatea cazurilor letală, la bolnavii decompensați vascular și parenchimatous. Frecvență

maximă: în ciroza Laennec.

5.-Adenocarcinomul hepatic. Este o complicație frecventă, astfel încât Caroli afirmă că "orice ciroză este o stare precanceroasă". Diagnosticul se suspicionează clinic prin sporirea rapidă în dimensiuni a hepatomegaliei, care devine spontan dureroasă; instalarea bruscă a semnelor de decompensare vasculară (ascită, hemoragie digestivă superioară) fără intervenția unui factor declanșator aparent; stare subfebrilă, icter progresiv, prurit. Biologic, se constată creșterea VSH, decelarea alfa₁-fetoproteinei, eventual creșterea fosfatazelor alcaline serice. Ascită hemoragică, conținând cel.tumorale.

6.-Alte complicații: tromboza și tromboflebita portală; febră + dureri abdominale + creșterea rapidă a ascitei (diagnostic de certitudine: radiologic); infecțiile intercurrente; strangularea herniei ombilicale, ocluzia intestinală.

Diagnosticul diferențial al cirozelor.

1.-în perioada compensată: diagnosticul diferențial al hepatomegaliei (a se vedea tabelul XX);

2.-în perioada decompensată : se face diagnosticul diferențial al hipertensiunii portale, ascitei, hemoragiei digestive superioare, comei hepatice (tabelul XXI); (tabel XXII).

Tratamentul cirozelor hepatice.

1.-Măsuri generale.

a.-în perioada compensată: repaus la pat, 15-18 h. din 24 h.(ameliorează fluxul sanghin hepatic); regim igienodietetic: alcoolul este strict interzis. Dieta va fi bogată, echilibrată în principii alimentare (peste 2.000 cal/24 h, cu aport protidic 1-2 g/Kgc/zi); întrucât pacientul prezintă în general apetit diminuat, rația calorică va fi repartizată în 6-7 prânzuri mici, la intervale regulate. Dacă pacientul este supraponderal, se reduce aportul caloric pe seama lipidelor; pentru pacienții subnutriți, se crește progresiv rația calorică (în special pe seama proteinelor, sub supravegherea

azotemiei și amoniemiei). Regimul alimentar va fi individualizat în funcție de afecțiunile coexistente: diabet zaharat, ulcer, și de etiologia cirozei: în hemocromatoză se reduc alimentele bogate în fier și glucidele; în galactozemie și fructozemie: suprimarea laptelui, respectiv a zahărului din alimentație etc.

-se suprimă medicamentele hepatotoxice: androgenii, steroizii anabolizanți, largactilul (clorpromazina), tetraciclinele, antimitoticele, paracetamolul, salicilații, sulfatul feros, bismut, arsenic, metionină, acid orotic, vit. A.

-vitaminoterapia: se aplică numai în cazurile în care există certitudinea deficitului manifest, pentru că, în principiu, orice medicament suprasolicită funcția de detoxifiere a ficatului. În ciroza Laennec este necesară administrarea de vit. B₁ (fiole a 100 mg), doză zilnică: 200 mg, timp de 10 zile lunar; vitamina B₆ (fiole a 250 mg), o fiolă pe zi, 10-15 zile lunar; eventual, acid folic, dg. a 5 mg, doză zilnică: 10-15 mg, până la corectarea anemiei macrocitare. Uneori este necesară asocierea de Glubifer, dg. a 100 mg, doză zilnică : 300 mg, sub controlul Hb și sideremiei. Preparatele conținând vitamina C și vitamina P (rutin), de ex., preparatul Tarosin, pot fi utile, stabilizând membrana hepatocitară: se administrează 3-6 cp./zi (Tarosinul conține 50 mg acid ascorbic și 20 mg rutin);

-factorii lipotropi și extractele hepatice: nu și-au dovedit eficiența; în plus, preparatele conținând acid orotic (Purinor) și metionină (Mecopar, Metaspar) determină citoliză hepatică; unii autori recomandă administrarea de Acid aspartic ("Aspatofort" = fiole a 10 ml. cu 250 mg. aspartat de sodiu și 125 mg. vit. B₆) în perfuzie i.v. (doza zilnică: 4-16 fiole), cu rol în regenerarea hepatocitului, protecția echilibrului enzimatic și amoniofixator; durata unei cure: 10-15 zile lunar, în funcție de testele hepatice; preparatul Essentiale, (3-6 capsule/zi), conținând fosfolipide și vitamine, pare util, în cure de 20 zile lunar, eventual asociat cu Endonol (complex de vitamine din gr.B) - 3 cp./24 h. și Legalon (produs fitoterapic), 3-6 cp/zi, 20 de zile pe lună, 3-6 luni;

-tratamentul imunosupresor: școala franceză îl

indică atunci când sindromul biologic sugerează o componentă disimună (Caroli); posologia este identică celei din hepatita cronică agresivă (pag.460); tratamentul se oprește când apar semne de decompensare vasculară sau parenchimatoadă, sau dacă în cursul tratamentului survine creșterea transaminazelor. Școala germană indică tratament cortizonic în toate cazurile cu inapetență severă și scădere ponderală, dar menționează că eficiență sigură se constată în ciroza femeilor după menopauză, cu excepția cirozei alcoolice. Se administrează 12,5 - 15 mg Prednison/zi (tratament de durată), în cazurile fără ascită.

S-a propus administrarea de cloramfenicol, D-penicilamină, colchicină, în scopul diminuării fibrozei hepatice. Rezultatele sînt îndoielnice. Școala franceză (Fabre) afirmă că rezultatele la lotul tratat cu colchicină ar fi superioare (clinic și biologic) la doi ani, față de lotul netratat (studii încă neconfirmate statistic).

b.-în perioada decompensată:

-tratamentul hipertensiunii portale: este simptomatic și comportă tratamentul hemoragiilor digestive superioare (a se vedea mai jos), al encefalopatiei portale (pag.479) al hipersplenismului (pag.359);

Tratamentul HDS din cadrul cirozelor hepatice:

1.-regulă generală: internarea este obligatorie, de obicei într-un serviciu chirurgical; 2.-se apreciază cantitatea de sînge pierdută, prin date de la anturaj; eventual: date de laborator (sînt dificil de interpretat în primele ore, datorită intervenției mecanismelor fiziologice de reglare) și pe baza următoarelor criterii clinice de gravitate: subiectiv: anxietate, sete, agitație sau prostrație; obiectiv: paloare, absența recolorării dungii albe după presiune la nivelul tegumentelor frunții; dacă anemia mucoaselor se asociază cu tenta icterică, hemoragia datează de mai mult timp; puls mic și rapid, TA scăzută, pînă la colaps. În general, varicele esofagiene determină hemoragii digestive cataclismice, a căror apariție e potențată de tulburările de coagulare din ciroze (ed.de insuficiență celulară hepatică) și de asocierea cu

ulcerul peptic (gastric sau duodenal) și esofagita de reflux. În afară de tratamentul general al HDS (a se vedea pag.415), sînt de reținut următoarele particularități terapeutice în cazul hipertensiunii portale din cirozele hepatice: privind reechilibrarea hidro-electrolitică: aportul de sodiu va fi redus la minimum, cu atât mai mult cu cît transfuziile aduc o cantitate importantă de Na^+ (150 mEq/l). Dimpotrivă, adăugarea de potasiu este utilă (hipokaliemia uzuală a ciroticilor); va fi prevenită encefalopatia prin inhibarea florei intestinale proteolitice prin clisme, lavaj intestinal, antibiotice, vit. B_1 , vit.K; pentru hemostază se va reduce presiunea în sistemul port prin administrarea a 20 U extras de hipofiză posterioară în 200 ml ser glucozat 5% care se perfuzează în 30 min și se poate repeta de două ori în 24 ore. Cînd hemoragia este produsă prin ruptura varicelor esofagiene, se introduce în esofag, pentru 24-36 ore, sonde tip Sengstaken-Blakemore sau Linton (cu balonaș, pentru compresie), care permit hemostaza în aprox. 70 % din cazuri; se poate tenta, de asemenea, sutura varicelor prin esofagoscop sau efectuarea de urgență a anastomozei porto-cave (grevată însă de mortalitate per- și postoperatorie ridicată);

-tratamentul sindromului edemato-ascitic:

1.-tratamentul de atac: paracenteza de urgență se impune cînd distensia abdominală este marcată, amenințînd perforarea ombilicului sau determinînd semne de compresie (dispnee, hipotensiune) și cînd există semne de deshidratare celulară (sete, persistența pliului cutanat, hipotonia globilor oculari, limba și buzele "arse"); nu se extrag mai mult de doi litri odată ;

-în primele 48 h se apreciază gradul de hiperaldosteronism secundar, urmărind eliminarea NaCl în urină, la un aport zilnic de 6 g: dacă eliminarea urinară este de 2-6 g, răspunsul la regim hiposodat va fi prompt; dacă se elimină sub 1g $\text{NaCl}/24$ h, pacientul prezintă un hiperaldosteronism sever: răspunsul terapeutic este dificil de obținut, terapia grevată de complicații;

-pacientul se cîntărește zilnic și se măsoară peri-

metrul abdominal; la internare și apoi de două ori pe săptămână se determină ionograma serică, ureea sanghină, creatininemia, amoniacul;

-după primele 48 h. în care s-a apreciat valoarea hiperaldosteronismului, se administrează regim hiposodat (1 g = 17 mEq NaCl/24 h), normocaloric. Scăderea optimă în greutate : 0,5 - 1 Kg/zi. Dacă în primele 5 zile de regim hiposodat scăderea ponderală totală este sub 1 Kg, se recurge la tratament diuretic, dacă pacientul nu prezintă contraindicații (hematocritul peste 35 %, care, la un cirotic denotă hemoconcentrație; uree sanghină peste 0,50 g‰; creatinină sanghină peste 13 mg‰; natremie sub 130 mEq/l; potasemie sub 3,5 mEq/l sau peste 4,5 mEq/l; rezerva alcalină scăzută sub 23 mEq/l sau crescută peste 30 mEq/l);

-tratamentul diuretic: se administrează, în ordine: diuretice tiazidice (de ex., Nefrix, cp. a 0,025 g, în doză de 100 mg/zi) sau Furosemid (Furanthril, tb. a 40 mg sau Furosemid fiole a 20 mg) în doză de 40-120 mg/24 h. Dacă în următoarele 3-4 zile nu se produce creșterea diurezei cu 500-1000 ml/24 h și reducerea greutății cu aprox. 400 g pe zi sau mai mult, se recurge la acidul etacrinic (Edecrin, cp. a 50 mg), în doză de 25-100 mg/24 h., sau la asocierea unui diuretic tiazidic cu un antialdosteronic (Spironolactona, Aldactone, în doză de 100-300 mg/24 h) sau cu Triamteren (Jatropur) 300-600 mg/24 h, care acționează la nivelul tubului contort distal (reamintim că saliureticele acționează la nivelul tubului contort proximal). Efecte secundare ale tratamentului diuretic : hipokaliemie (în cazul saliureticelor): este necesară administrarea de KCl per os, 1-2 g/24 h, în funcție de ionogramă; asocierea de Spironolactonă cruță potasiul; hiponatremie; perturbări ale echilibrului acido-bazic.

Complicația cea mai redutabilă a tratamentului diuretic este precipitarea sindromului hepato-renal (hiponatremie, astenie marcată, grețuri, vărsături, hipotensiune, creșterea ureei sanghine, a creatininei, și potasiului). Tratament : restrângerea cantității de lichide ingerate la 100-1200 ml/24 h; sistarea diureticelor drastice (Acid etacrinic, Furosemid); se va practica diureză osmotică (Mannitol, 100 g/4-6 ore). Nu se administrează NaCl decât în cazuri excepționale (când insufi-

ciența renală s-a instalat brusc și este deosebit de gravă). Uneori însă, chiar în aceste cazuri, este de preferat a se evita aportul de NaCl. Se va efectua umplere vasculară cu plasmă sau albumină umană.

2.-tratamentul de întreținere.

Dacă s-a obținut "uscarea" ascitei, se continuă regimul hiposodat, dar în nici un caz nu se continuă tratamentul diuretic.

3.-în caz de eșec al regimului hiposodat și tratamentului diuretic: puncții evacuatorii, cu măsuri de riguroasă aspiese, la nivelul fosei iliace stîngi, fără a se depăși 750 ml, în ritm de două puncții pe săptămîină. Se pare că reinjectarea lichidului de ascită, concentrat prin ultrafiltrare, permite în unele cazuri uscarea rapidă a ascitei.

-tratamentul comei hepatice (a se vedea pag.478)

-tratamentul adenocarcinomului hepatic (pag.485)

-febra la un cirotic: se poate datora infecțiilor intercurente, tromboflebitei portale, asocierii unui adenocarcinom etc. Se practică: examenul bacteriologic al lichidului de ascită, coprocultură, hemocultură, examen radiologic toracic. Chiar dacă nu se decelează un punct de plecare, este prudentă introducerea antibioterapiei pentru febra care durează peste 24 h, $>38^{\circ}\text{C}$. Școala franceză recomandă Penidlină, 2,4 mil /24 h, la care se asociază Colimicină 1.000.000 u/zi, inj.i.m. în două prize, sau Gentamycin, 2-3 mg/Kgc/zi (dacă funcția renală este în limite normale). Dacă nu se constată ameliorare după cinci zile de tratament, se trece la terapia tuberculostatică de probă. În cazul în care explorările bacteriologice sînt pozitive, se aplică tratament conform antibiogrammei.

b.-Particularități terapeutice.

-tratamentul cirozei biliare: ameliorează calitatea, nu însă și durata supraviețuirii (în ciroza biliară primitivă).

În ciroza biliară secundară, prognosticul depinde de promptitudinea (și posibilitatea) îndepărtării obstacolului extrahepatic. În ambele cazuri, în afară de tratamentul cirozei, sînt necesare: combaterea pruritului: se administrează colestiramină (Questran) 10-15 g/zi per os, timp indefinit. Dacă obstrucția biliară nu este completă, pruritul se atenuează în 7-8 zile. Au mai fost utilizate: drenajul biliar extern; norethandrolonul (acesta ameliorează pruritul, dar intensifică icterul) - ambele, de interes istoric; combaterea consecințelor statozei (tratament de substituție cu vitaminele liposolubile A, D, E, K); tratamentul etio-patogenic: în ciroza biliară secundară: îndepărtarea obstacolului; în ciroza biliară primitivă: corticoterapia și imunosupresoarele (posologie similară hepatitei cronice agresive) au dat rezultate îndoielnice;

-tratamentul hemocromatozei (pag. 483); tratamentul cirozei cardiace (asociază terapia decompensării cardiace cu măsurile generale menționate mai sus); tratamentul cirozelor de cauză rară (etio-patogenic, asociat măsurilor igienodietetice și tratamentului complicațiilor).

c. - Supravegherea pacientului cirotic în ambulator.

- control clinic: săptămînal;
- control biologic : lunar;
- se supraveghează regimul igienodietetic și tratamentul;
- spitalizarea se impune: în hemoragiile digestive superioare (urgență vitală); la apariția primelor semne de decompensare (pentru stabilirea tratamentului); la agravarea decompensării (pentru reevaluarea terapiei) sau cînd apare febră neexplicată, alterarea rapidă a stării generale, accentuarea icterului etc.)

Profilaxia cirozei

- profilaxia hepatitei virale acute A și B;
- depistarea și tratamentul corect al cazurilor de hepatită virală acută;
- profilaxia alcoolismului, intoxicațiilor exogene acute și cronice, abuzului de medicamente.

INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ

Insuficiența hepatică severă, de instalare acută, este consecutivă unei distrugerii masive a parenchimului hepatic (necroza hepatică a lui Herxheimer, distrofia galbenă acută), cu instalarea brutală a comei hepatice ireversibile. Uneori însă, coma poate fi de instalare progresivă, termen final al unei insuficiențe hepatice de durată.

Etiologie: 1.-infecții și inflamații: hepatita virală (este actualmente cauza cea mai frecventă), hepatita cronică și ciroza hepatică; 2.-hepatite toxice endogene (toxicoză gravidică, arsuri, distrugeri tisulare, tireotoxicoză, insuficiență suprarenală) sau exogene (hepatita alcoolică acută; toxine bacteriene; consum cronic sau intoxicații acute cu lărgăcil, preparate pe bază de arsenic, barbiturice; intoxicații acute cu ciuperci, tetraclorură de carbon, cloroform, extract de Filix mas).

Tabloul clinic este caracteristic: somnolență progresivă, dezorientare temporo-spațială (până la comă), expresie particulară a privirii ("privirea este îndreptată către infinit"); coma poate fi linigtită sau se înoțește de agitație psihomotorie, uneori convulsii epileptiforme (prin acțiunea toxică a bilirubinei neconjugate asupra encefalului). Icterul este intens ("rubin icterus"), dar cu agravarea comei, acesta poate diminua sau, alteori, se accentuează. În comele foarte grave icterul poate lipsi. Halena prezintă un miros particular ("de pământ" sau "de ficat proaspăt" -foetor hepaticus), din ce în ce mai accentuat: este semn de insuficiență hepatică foarte gravă. La acestea se adaugă: accentuarea rapidă a steluțelor vasculare; sindrom hemoragic; hipotensiune, hipotermie, respirație profundă tip Kussmaul, mai rar tip Cheyne-Stokes, pupile midriatice, areactive. În necrozele acute, ficatul este la început mărit și foarte dureros, pentru a diminua apoi, mai mult sau mai puțin rapid. Prezența unei splenomegalii sau a ascitei sînt semne prețioase în favoarea unei come hepatice. Se asociază, de asemenea, oligurie, edem maleolar sau generalizat și ascită precoce. Durata comei: 24-48 h, uneori: 7-10 zile.

Semne de laborator: -creșterea amoniemiei (normal: 40-70 gamma %); creșterea peste 200 gamma % este considerată semn de ireversibilitate; scăderea colesterolului, creșterea aminoacizilor (normal: 5-8 mg%); azotul rezidual poate fi normal, dar de obicei este crescut; ureea este scăzută (ficatul nu mai poate efectua ureogeneză); protrombina, Factorii V și VII,

precum și antitrombinele II, III, IV sunt diminuate; scăderea timpului Quick se constată în toate cazurile (un indice Quick sub 10 % este însă semn de ireversibilitate); timpul de sîngerare și de coagulare sînt prelungite; probele funcționale hepatice și testele de labilitate serică sînt patologice. TGP foarte crescută, TGO normală, dar în comă pot fi ambele scăzute sau în limite normale, prin inactivare enzimatică la nivel hepatocitar (prin autoliza intra vitam a ficatului). În urină, urobilinogenul crescut; urobilina și bilirubina prezente, dar nu totdeauna; ureea urinară scăzută (sub 10 g în 24 h); testul Millon intens pozitiv.

Tratamentul comei hepatice. În tratamentul comei hepatice se va avea în vedere combaterea următoarelor complicații posibile: diateză hemoragică, infecții (pînă la septicemie), insuficiență renală, insuficiență respiratorie, hipoglicemie, hiperkaliemie, tulburări de hidratare, tulburări cardio-vasculare, tulburări ale echilibrului acido-bazic. Se vor administra: a.-sol.glucozată 5-20 % iv sau pe sondă duodenală (care permite și introducerea de siropuri vitaminizate, sucuri de fructe care asigură K^+ necesar, sau levuloză); cantitățile de lichide administrate trebuie să fie mari (2.500-3.000 ml) iar regimul trebuie să conțină peste 1.500 calorii. La perfuzia iv se adaugă NaCl 8 g/zi și KCl 4 g/zi, posologii adaptate în funcție de ionograma sanghină; b.-sondă duodenală permanent (cu excepția varicelor esofagiene) pentru aspirație continuă a secreției duodenale, epurînd astfel organismul de produsele toxice rezultate din necroza celulară hepatică; de asemenea, clismă înaltă, eventual cu Na_2SO_4 , pentru a evacua substanțele azotate intestinale; c.-perfuzii cu vitamine din grupul B (complex B, vit. B₁₂ 1.000 gamma), vit. C 1000 mg, clorhidrat de colină 2 g/24 h; d.-hemisuccinat de hidroco-
tizon în perfuzie (300 mg în prima zi, 200 mg în a doua zi, apoi 150, 100, 50 și 25 mg) în zilele următoare), după care se va menține, timp de 3-4 săptămîni o doză de 25-mg Prednison pe cale bucală. Acțiunea corticoterapiei este certă în hepatita acută etanolică; e.-antibiotice cu spectru larg: 1-2 g/zi de tetraciclină sau 4-6-8 g Neomicină pe sondă gastrică; se poate încerca, de asemenea, Kanamicina (în scopul combaterii amoniogenezei intestinale); în același scop se mai recomandă lactuloza și acidul acetohidroxiamic (inhibitor chimic al amoniacului); f.-combaterea amoniemiei: Multiglutin (5-10 f. în perfuzie: efect discutabil); Arginină sorbitol, 25-30 g în perfuzii/24 h; acid aspartic (Aspatofort = acid aspartic + vit.

B₆) 8-16 fiole, în perfuzie/24 h; glutarat de ornitină, orotat de lizină; sulfat de protamină 200 ml/24 h/sol.glucoză; g.-recent, L-Dopa (dihidroxi-fenilalanina) a fost utilizată, împreună cu un amestec de aminoacizi (cantități mici de metionină, fenilalanină și exces de valină, izoleucină) cu îmbunătățirea rapidă a stării de conștiință în unele cazuri, prin inhibarea așa-numitor "falși transmitători" nervoși, care se produc datorită acțiunii enzimelor bacteriene intestinale, se acumulează în mare cantitate și limitează rata de sinteză a catecolaminelor normale (noradrenalină și dopamină) determinând astfel semnele neurologice; h.-combaterea hemoragiilor (a se vedea pag.415 și pag.472); i.-agitația psihomotorie se combate cu scopolamină (50-100 mg s.c.) sau steroizi narcotici (nu influențează funcția hepatică) sau doze mici de Diazepam, sau Benadryl; j.-pentru a intensifica fluxul biliar s-a recomandat injecție paravertebrală de Novocaină 1 % 10 ml, la nivelul apofizelor spinose ale dorsalei 8,9.

Ce trebuie evitat: barbituricele, opiaceele și sulfamidele (toxice hepatice); mineralo-corticoizii (favorizează retenția de sodiu și pierderile de potasiu); extractele de ficat (favorizează steatoza), perfuzia cu aminoacizi (cresc amoniemia). Tratamentul cu heparină în caz de CIVD în insuficiența hepatică acută este foarte discutabil și deosebit de periculos.

Alte resurse terapeutice: transplantarea hepatică ar fi soluția ideală, dar este dificil de realizat în răstimpul scurt de supraviețuire a bolnavului; în centre specializate, se mai poate încerca oxigenoterapia hiperbară, hemodializa, plasmafereza, exsanghinotransfuzie (5 l. sânge conservat), circulație încrucișată cu ficat heterolog.

Alte accidente comatoase din cursul insuficiențelor hepatice grave:

ENCEFALOPATIA PORTALA

Sinonime: sindromul de scurt-circuit porto-cav al lui Henning, encefalopatia amoniacală, stupoarea episodică Riddell. Este o comă care se produce din cauza excluderii funcționale a ficatului, datorită scurt-circuitării porto-cave, fie prin anastomoză chirurgicală, fie prin circulație colaterală marcată, în cazul varicelor esofagiene (spre deosebire de coma hepatică, prin distrugerea parenchimului hepatic). Simptomele se datorează intoxicației cu amoniac a encefalului. Coma este declanșată de factori exogeni suprasăduși unei insuficiențe hepatice.

ce, de cele mai multe ori, un consum exagerat de proteine.

Clinic, lipsește foetorul hepatic, TGP nu este crescută, amoniemia urcă între 300-500 gamma%. Se notează, de asemenea, o aminoacidemie și o glutaminorahie.

Galea distinge trei stadii ale encefalopatiei portale:

stadiul I: tulburări ale memoriei și ideității. Obiectiv, în 80 % din cazuri apare "flapping tremor" sau asterix (Adams și Foley): mișcări de flexie-extensie ale membrelor superioare, mai ales din articulația metacarpo-falangiană, cu aspect de secuse, 6-10/sec., simulând bătaia din aripi a păsărilor (poate fi întâlnit și în insuficiența respiratorie sau renală și în hipopotasemie); stadiul II: domină tulburările psihice, cu delir, confuzie, somnolență, agitație; în 30-40 % din cazuri se constată "semnul roții dințate": antebrațul flectat pe braț și aflat în hipertonie revine la poziția inițială numai în sacade; stadiul III: contracțiile musculare pot lua nu numai aspect extrapiramidal, dar și pseudotetanic sau pseudomeninșian; somnolență și stare confuzională accentuată după care bolnavul intră în comă. Spre deosebire de coma hepatică, aceasta este însă reversibilă. Poate persista un grad de deficit intelectual.

Wildhirt consideră că nu toate cazurile de stupoare episodică după operația de anastomoză porto-cavă se datoresc intoxicației cu amoniac a encefalului. În cauză ar fi și un hiperaldosteronism cu tendința la retenție hidrică și edem cerebral. El afirmă că administrarea de aldactonă, 200 mg/zi, poate duce la dispariția obnubilării.

Tratamentul encefalopatiei portale constă în suprimarea totală a proteinelor, perfuzii i.v. cu ser glucozat, clisme evacuatorii zilnice, Neomicină 2-4 g/zi, pentru sterilizarea tubului digestiv. Tratamentul cortizonic este contraindicat (favorizează coma). Recent, Parkes și col. au utilizat cu succes remarcabil L-Dopa pe sondă gastrică, în doze totale variind între 1,75-12 g. În caz de encefalopatie hepatică posthemoragică s-a preconizat recent lavajul gastric cu manitol.

FALSA COMA HEPATICA (Kalk)

Se datorează unui deficit de potasiu și poate apare în insuficiența hepatică și în coma hepatică. Se manifestă clinic prin grețuri, vărsături, meteorism accentuat, până la ileus paralytic; astenie musculară generalizată, parestezii. În cazuri grave, paralizii flasce cu abolirea reflexelor. Se asociază obnubilare, uneori delir, somnolență, comă; se constată modificări ECG (deprimarea progresivă a spațiului ST cu T negativ și apariția undei U, din ce în ce mai amplă, fuzionată cu unda T

Tabel XXIII Rezumatul accidentelor comatoase
din cursul insuficiențelor hepatice grave

| Tipul de comă | Mecanism | Semne principale | Tratament |
|------------------------------|---|--|---|
| 1. Coma hepatică pr.-zisă | Hiper-amonie | -comă liniștită sau agitată; -icter intens; -foetor hepaticus; -sd.hemoragic -hipotermie; -respirație Kussmaul. | -sol.glucozate; -vitamine; -H.hidrocortizon -Antibiotice -combaterea amoniei, a sd.hemoragic, a hipovolemiei, a tulburărilor echil. ac.-bazic, a hipoglicemiei; corectarea kaliemiei. |
| 2. Encefalopatia portală | Intoxicație cu NH ₃ a encefal. (cons. exager. de prot. în ins.hep) | -"flapping tremor", -delir, confuzie, semnul roșii dințate, -contractii muscul. | -suprimarea proteinelor; -glucoză i.v. -neomicină; -L-Dopa; -aldactonă. |
| 3. "Falsa comă hepatică" | Hipopotasemie | -astenie musculară și generală, -letargie, -ECG(vezi textul) | -clorură de potasiu, 3-5 g/24 h |
| 4. Sd.de hipo-sodie. | Dietă hiposodată prelungită în ciroze; diuretice; paracenteze; diaree; vărsături. | -adinamie, apatie, -somnolență, dureri abdominale intense, tremurături musculare. | -sol.clorurosodice hipertone. |
| 5.coma hipoglicemică | -a se vedea pag. 627 | | |

= unde de fuziune T-U, care se observă și în intoxicația cu digitală asociată cu chinidină). Se remarcă, de asemenea, absența fostorului hepatic. Diagnosticul este precizat de dozarea potasiului seric (care apare scăzut, sub 3,8 mEq/l).

Tratamentul comei hipopotasemice : 3-5 g KCl administra-
trată zilnic, până la remisiune clinică și biologică.

SINDROMUL DE HIPOSODIEMIE

Poate apare după o dietă hiposodată excesiv prelungi-
tă, în cursul cirozei hepatice, dar uneori, și după adminis-
trarea de diuretice, mai rar după paracenteze sau episoade de
pierderi lichidiene (vărsături, diaree). Semne clinice: adina-
mie, apatie, somnolență, dureri abdominale intense, dilatație
gastro-intestinală mergând până la subocluzie, tremurături
musculare. Sodiul seric este scăzut. Tratamentul constă în
administrarea de soluții cloruro-sodice hipertone, până la
normalizarea sodiului-seric (5 g/24 h = 5 fiole 10 %). Mar-
koff și Kreyden recomandă un amestec de 2/3 soluție cloruro-
sodică izotonă și 1/3 soluție 1/6 Mol. lactat de sodiu, fiind
atenți să nu se producă edem pulmonar.

COMA HIPOGLICEMICA din hepatita acută este
o eventualitate rară. Tratamentul constă în administrarea
rapid i.v. a 100 ml glucoză 33 % (a se vedea pag.627).

H E M O C R O M A T O Z A

Definiție: sindrom caracterizat prin supraîncărcarea
fERICĂ a diferitelor țesuturi și organe, însoțită eventual de
fibroză. Hemocromatoza poate fi idiopatică (boală ereditară,
cu transmitere probabil recesivă) sau secundară unor afecți-
uni hepatice, hematologice (anemii hemolitice) sau politrans-
fuziilor.

In cazul hemocromatozei idiopatice, diagnosticul se
afirmă pe baza următoarelor semne:

- | |
|---|
| <p>1.-<u>clinic</u>: ciroză + diabet + colorație brun-cenușie cutaneo-mucoasă ("diabet bronzat", ciro- ză "pigmentară");</p> <p>2.-<u>biologic</u>: hipersideremie, sideroblastoză medulară</p> <p>3.-<u>histologic</u>: impregnație marțială generalizată, inclusiv hepatică (ciroză + pigment fe- ric -hemosiderină- dispus difuz în hepa- tocite, celulele Kupfer și benzile de scleroză).</p> |
|---|

În cazul hemocromatozelor secundare, tabloul clinic și biologic este al afecțiunii de bază, la care se adaugă semnele cutaneo-mucoase (colorație cenușie-brună), digestive (dureri abdominale, hepatomegalie dură) și biochimice (hipersideremie) ale supraîncărcării ferice.

Tratament.

1.-În hemocromatoza idiopatică: se recomandă evitarea alimentelor bogate în fier (legume și fructe uscate, spanac, pătrunjel, gălbenuș de ou) și a oricăror băuturi alcoolice; tratamentul de elecție este sîngerarea, indiferent de vîrstă și boli asociate: se extrag 700 ml la 10 zile, pînă la reducerea sideremiei în limite normale, după care se vor practica trimestrial, toată viața, sîngerări a 500 ml (ar împiedica o nouă acumulare de fier). Controlul eficienței tratamentului se face prin determinarea sideremiei și -ideal- al capacității latente de saturare a transferinei (sîngerările trebuiesc astfel spațiate, încît ambii parametri să fie menținuți în limite normale). Se recomandă, de asemenea, administrarea chelatorului specific (desferioxamina -Desferal-fl. a 500 mg, 2 fl.i.m./zi timp de 2 săptămîni). Controlul eficienței se face urmărind sideruria (care trebuie să crească după administrarea de Desferal cu cel puțin 10 mg/24 h). Se efectuează concomitent tratamentul simptomatic al insuficienței cardiace, al diabetului (insulină, obligatoriu), al insuficienței endocrine etc;

2.-În hemocromatoza secundară, tratamentul este al afecțiunii de bază + al hemocromatozei, cu excepția sîngerărilor, care sînt c o n t r a i n d i c a t e. În cazul afecțiunilor hematologice cu hemocromatoză, secundară se încearcă reducerea transfuziilor, administrare de vit. B₆ 250 mg zilnic pînă la ameliorarea testelor biologice, tratament cu Desferal (de fapt, în aceste cazuri este în realitate numai o hemosideroză, fără afectare organică decît în cazuri excepționale).

C H I S T U L H I D A T I C H E P A T I C

Este o formațiune chistică determinată de dezvoltarea larvei de *Taenia echinococcus* la nivel hepatic. Diagnosticul pozitiv se suspicionează clinic în fața unei hepatomegalii asimptomatice, sau moderat sensibile la palpare sau spon-tan, la un pacient cu stare generală bună, care poate prezenta episodic fenomene alergice cutanate, tulburări dispeptice sau icter progresiv, eventual hipertensiune portală.

Reacția Casoni este pozitivă (dar o RC negativă nu exclude diagnosticul), Certitudinea este adusă de examenul radiologic (angiografie) care decelează o formațiune (sau mai multe), net delimitate, care deplasează, dar nu întrerup ramurile arteriale. Scintigrafia hepatică permite constatări similare. Uneori, când chistul hidatic este devitalizat și calcificat, radiografia abdominală "pe gol" decelează "coaja" calcară perichistică. Diagnosticul diferențial este al hepatomegaliei (pag. 456).

Tratamentul este chirurgical. Se recomandă injectarea intraoperatorie de formol 10 % în chist, pentru a ucide scolecii și a preîntâmpina eventuala diseminare intraperitoneală în cursul enucleării. În cazul chisturilor inoperabile, unii autori recomandă administrare de timol iodat i.m. în cure de 15 injecții (o administrare la două zile) (timol 25 g%, 5 ml, în ulei iodat 1 %), cu pauze între cure de 15-20 zile.

Tratamentul complicațiilor este al șocului anafilactic (poate surveni în cursul unei puncții hepatice intempestive în scop diagnostic -a se vedea pag. 140) și al abcedării (chirurgical + antibioterapie masivă).

TUMORILE HEPATICE

1.-TUMORILE BENIGNE

Clasificare: tumori de origine parenchimatooasă: hepatomul și colangiomul benign; tumori de origine mezenchimală: cu punct de plecare vascular (angiomul, limfangiomul) sau în țesutul conjunctiv (fibrom, lipom, mixom); tumori dezvoltate pe seama resturilor embrionare: hamartoame.

Diagnosticul poate fi suspicionat clinic în fața unei hepatomegalii nedureroase, la un pacient cu stare generală bună și probe hepatice normale, la care explorarea izotopică sau arteriografia decelează o formațiune lacunară (cu excepția angiomului, unde se constată o zonă hipervascularizată). Certitudinea este adusă de laparotomie, care, dacă este posibil, se asociază cu extirparea formațiunii.

Tratamentul este chirurgical, în tumorile unice și voluminoase: hepatectomie parțială. În caz de angiom gigant, se recomandă radioterapie în doză de 1.500-2.000 R în 15 zile și tratamentul sindromului de CIVD asociat; s-au propus, de asemenea, injecții sclerozante locale (în curs de experiment).

2.-TUMORILE MALIGNE

Clasificare: tumori maligne primitive, de origine epitelială (hepatomul și colangiomul malign), mezenchimală (cu punct de plecare vascular: hemangioendoteliom, hemangiosarcom; cu punct de plecare muscular: leiomiosarcom, fibrosarcom);



kupferiană (sarcomul celulelor Kupfer); și tumori maligne secundare (metastazele hepatice, aproximativ cu 2/3 mai frecvente decât tumorile primitive.

1.-Diagnosticul tumorilor maligne primitive: se suspicionează clinic în fața unui pacient cu hepatomegalie și sindrom de impregnație neoplazică (astenie, adinamie, scădere ponderală progresivă, inapetență, transpirații nocturne, eventual stare subfebrilă) în antecedentele cărora se relevă uneori abuz de medicamente (în special anticoncepționale), explorare cu thorotrast, contact îndelungat cu insecticide, clorură de vinil, hidrocarburi ciclice etc.

Biologic, se constată creșterea moderată a VSH, creșterea alfa₂-globulinelor, crioglobulinemie, anemie normo- sau macrocitară, anemie leucoeritroblastică sau poliglobulie. Uneori, CIVD latentă. Ascita hemoragică la un cirotic cunoscut este semn de certitudine pentru adenocarcinom hepatic, Decelarea alfa₁-fetoproteinei este un indicator prețios de diagnostic.

Alte explorări (scintigrafia, arteriografia, ecotomografia, termografia) facilitează diagnosticul, dar precizarea este adusă de puncția-biopsie hepatică, eventual dirijată laparoscopic sau efectuată în cursul laparotomiei exploratorii.

Evoluția se face spre exitus, în 3-6 luni de la diagnostic.

Possibilități terapeutice: hepatectomie parțială; dezarterializarea tumorii; tratament citostatic (eventual pe cateter arterial hepatic) cu drogurile "specifice": 5-fluorouracilul, metotrexatul, actinomicina D, adriamicina. Se încearcă, de asemenea, radioterapie locală; hepatectomie totală urmată de transplant hepatic. Rezultatele sînt însă total nesatisfăcătoare: tratamentul citostatic scurtează durata de supraviețuire; radioterapia sub 2.000 R nu este eficientă, iar dozele superioare sînt grevate de riscul necrozei hepatice acute; hepatectomia parțială este inefficientă, iar hepatectomia totală și transplantul hepatic, care nu se pot aplica decât în centre specializate, dau rezultate îndoielnice (totuși, unele cazuri supraviețuiesc ani de zile -factor imun ? imunoterapie?)

2.-Diagnosticul tumorilor maligne secundare se face cli-

nic se face prin decelarea unei hepatomegalii neregulate la un pacient cu neoplasm primitiv al tubului digestiv, pulmonului, tiroidei etc. (uneori însă, neoplasmul primitiv rămâne necunoscut). Creșterea LDH în aceste condiții ar pleda pentru metastaze hepatice. Diagnosticul diferențial se face cu neoplasmul hepatic primitiv, boala polichistică a ficatului, goma luetică, ciroza hepatică cu macronoduli, hidatidoza hepatică.

Forme clinice particulare: melanosarcomul: tumora primitivă este coroidiană și poate preceda cu un interval variabil (până la 10 ani) apariția metastazelor hepatice. Când survine hepatomegalia (care atinge adeseori dimensiuni considerabile), starea generală se alterează rapid și exitusul survine în 3-4 luni. Uneori, tumora coroidiană a fost îndepărtată, cu enucleare oculară (asociere sugestivă: "ficat mare - ochi de sticlă"). Radioterapia locală nu mărește durata de supraviețuire, dar uneori ameliorează starea generală. Carcinoidul intestinului subțire sau bronșiilor determină frecvent metastaze hepatice. Tabloul clinic este sugestiv. Hepatectomia parțială și radioterapia locală pot ameliora calitatea, nu și durata vieții.

P A T O L O G I A C Ă I L O R B I L I A R E

L I T I A Z A B I L I A R Ă

Definiție: proces patologic complex, manifestat prin formare de calculi (de colesterol, calciu, pigmentari sau micști) la nivelul căilor biliare intra- și/sau extrahepatice.

I.-Diagnosticul pozitiv.

1.-Litiaza biliară intrahepatică: afecțiune rară, poate fi primitivă (idiopatică) sau secundară unor malformații anatomice și se asociază în majoritatea cazurilor cu litiaza extrahepatică. Poate rămâne clinic asimptomatică sau se exprimă clinic prin triada : colică biliară + febră + alterarea stării generale, care sugerează diagnosticul. Semn negativ important: absența tabloului clinic și biologic de icter obstructiv, absența hepatomegaliei. Confirmarea se face prin colangiografie cu morfină (blochează sfincterul Oddi) și tomografie, eventual scintigramă cu roz Bengal marcat.

2.-Litiaza biliară extrahepatică : diagnosticul este

sugerat clinic de prezența colicii biliare (durere bruscă sau precedată de "aură dispeptică", localizată în hipocondrul drept, cu iradieri întinse: dorsal, epigastric, toracic anterior și, caracteristic, în umărul drept, apărută "pe cer senin" sau pe un fond dispeptic biliar cronic). În afara crizelor hiperalgice, tubajul duodenal poate releva diagnosticul în următoarele două situații: a.-absența bilei B (=veziculă exclusă prin obstacol mecanic sau funcțional) în condițiile prezenței bilei A și C; b.-decelarea cristalelor de colesterol și bilirubinat de calciu, dacă bila B este prezentă. Confirmarea diagnosticului este adusă de examenul radiologic: 1.-calculii radio-opaci (bilirubinat de calciu sau micști) pot fi decelați la radiografia simplă a hipocondrului drept; 2.-la colecistografia i.v. sau per os există două eventualități: a.-vezicula nu se opacifiază ("veziculă exclusă") datorită obturării litiazice sau desființării sale funcționale (veziculă mică, sclero-atrofică); b.-colecistul se opacifiază, iar substanța de contrast evidențiază calculii radio-transparenti sub forma unor lacune multiple, cu contur geometric.

II.-Diagnosticul de localizare în litiaza biliară extrahepatică este radiologic, dar poate fi suspicionat clinic în următoarele situații: 1.-litiaza coledociană: colică biliară + sd.clinic și biologic de colestază (p.455) + febră + hepatomegalie (prezența fenomenelor de icter obstructiv și hepatomegalia permit diagnosticul diferențial cu litiaza biliară intrahepatică); 2.-litiaza cisticului: colica biliară este prelungită sau subintrantă + hidrops vezicular, eventual remis între crize ("veziculă în acordeon"); 3.-litiaza veziculară: colică biliară apărută pe fond dispeptic cronic.

III.-Diagnosticul complicațiilor: a.-mecanice:

1.-hidropsul vezicular: se produce prin inclavarea unui calcul în canalul cistic sau regiunea infundibulară. Colecistul devine palpabil și dureros. Fenomenele pot ceda spontan, cu migrarea calculului; 2.-ileusul biliar: ocluzie intestinală prin calcul migrat în intestin. Zone preferențiale de oprire: duodenul și ileonul terminal; 3.-fistulele bilio-digestive: diagnostic radiologic; b.-infecțioase: 1.-colecistita acută: colică biliară + febră + apărare musculară. Se poate asocia cu

pancreatită (amilazemie, amilazurie crescute); 2.-angiocolita; febră bilio-septică + icter + durere continuă + sd.dispeptic sever; 3.-piocolecistul și gangrena veziculară: stare generală alterată + febră de tip septic + contractură abdominală, facies peritoneal (peritonită biliară); 4.-septicemia(însoțeste piocolecistul și gangrena veziculară sau fistulele bilio-digestive); c.-degenerative: 1.-hepatita acută "de colică": hepatomegalie moderată, dureroasă, teste de citoliză pozitive (pag.455); 2.-hepatita cronică "reactivă", uneori de tip colestatic; 3.-ciroza biliară secundară (pag.466); 4.-degenerarea malignă a veziculei calculoase(în special la bătrâni).

IV.-Diagnosticul etio-patogenic: identificarea factorilor etiologici și a condițiilor favorizante permite (uneori)profilaxia litiazei biliare: a.-condiții generale ale litogenezei: 1.-terenul genetic, obiceiurile alimentare(consum crescut de zaharoză, alimentație săracă în celuloză), sedentarismul; 2.-boli de metabolism: diabet, obezitate; sindroame discrine; 3.-anemii hemolitice; b.-condiții locale: 1.-anomalii ale căilor biliare; staza și suprainfecția biliară; infestarea digestivă parazitară.

V.-Diagnosticul diferențial este în esență al colicii biliare și se face cu alte procese patologice care determină fenomene algice intense: a.-cu localizare abdominală: 1.-afecțiuni chirurgicale: ulcerul perforat(antecedente, semiluna aerică suprahepatică); pancreatita acută (durere "în bară", amilazemie și amilazurie crescute; uneori coexistă cu litiaza biliară); ocluzia intestinală (abdomen "de lemn", nivele hidroaerice multiple, vizibile radiologic); infarctul mezenteric ("marea dramă abdominală": dureri acerbe, cu intensitate maximă periombilical, apărare musculară, uneori hemoperitoneu); 2.-afecțiuni medicale: crizele gastrice tabetice (antecedente, serologie pozitivă); colita muco-membranoasă, cu spasm tranzitoriu pe colonul transvers (poate simula abdomenul acut); colica nefretică dreaptă (hematurie), porfirie acută (coproporfirine urinare crescute) etc.; b.-cu localizare toracică: infarctul miocardic și angorul intricat (antecedente, ECG, proba la nitriți), pericardita(ex.radiologic, ECG), pleurezia supradiafragmatică dreaptă, infarctul pulmonar drept, nevralgii intercostale. Diagnosticul diferențial al sd. dispeptic biliar

include suferințele gastrice (ulcer, neoplasm etc.) și colopatiile; când fenomenele evoluează cu hepatomegalie, se impune diagnosticul diferențial al acestora (pag.456).

Tratamentul litiazei biliare.

1.-Regimul igienico-dietetic se aplică în scopul prevenirii litogenezei în cazul bolnavilor cu risc crescut (tulburări de metabolism, sd.discrine, antecedente heredo-colaterale semnificative) sau al fenomenelor algo-dispeptice, dacă litiaza s-a constituit. Sînt interzise: conservele (exceptînd conservele de legume), alcoolul aperitiv, grăsimile prăjite, sosul cu făină. Se evită: alimentele bogate în colesterol (grăsimile animale, ficatul, stridiile, tocăturile); se poate consuma unt proaspăt și ulei vegetal crud; eventualii alergeni digestivi (ciocolata, ouăle, uneori peștele); alimentele care pot declanșa spasme la nivelul căilor biliare (vinurile acide, băuturile reci, înghețata). Se recomandă: mese mici, repetate; dietă hipocalorică în cazul bolnavilor obezi, eventual 1-2 zile pe săptămîină regim vegetarian. În perioadele de acalmie se poate efectua cură de ape minerale bicarbonatate sodice (efect sedativ și de reglare a tonusului simpatico-parasimpatic), apele sulfatate sodice sau magneziene (acțiune coleretice și colagogă): Slănic-Moldova, Olănești, Călimănești.

2.-Tratamentul medicamentos: 1.-preventiv(= al dischineziilor biliare: pag.492); 2.-curativ(tratamentul "litolitic"): este posibil numai în cazul litiazei colesterolice: se administrează acidul chenodezoxicolic (Chénodex), gelule a 250 mg, care diminuează producerea de colesterol la nivelul hepatocitului și crește solubilitatea colestereinei în bilă. Se administrează 15 mg/Kgc/zi, zilnic, timp de aproximativ 2 ani (disoluția calculilor s-ar produce într-un interval variabil -6 luni pînă la 2 ani- dar tratamentul trebuie continuat, eventual reducînd doza, timp indefinit, pentru prevenirea recidivelor). Efecte secundare posibile: s-au raportat tulburări de tranzit, creșterea tranzitorie a transaminazelor, declanșarea fenomenelor algice prin migrarea calculilor. Recent, s-a propus în același scop acidul ursolic (în curs de experiment clinic). Tratamentul litolitic este sortit eșecului cînd calculii nu sînt colesterolici, cînd vezicula nu se opacifiază radiologic sau dacă există o complicație (suprainfecție). Ad-

ministrarea acidului chenodezoxicolic este contraindicată în sarcină; 3.-tratamentul simptomatic se adresează fenomenelor algo-dispeptice și cuprinde: măsuri de ordin general (repauș la pat, regim hidro-zaharat 24-48 h., căldură umedă local), medicație antialgică-antispastică și antiemetică; reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică (parenterală). În raport cu intensitatea acuzelor, se administrează: Algocalmin, inj. i.m., eventual asociat cu Papaverină, fiole a 40 mg.; Romergan f. a 50 mg., inj. i.m. (în declanșarea durerii veziculare se presupune și intervenția unui proces alergic local); Liza-don, tb. sau supozitoare (conține sulfat de atropină+papaverină + fenobarbital); Scobutil compus (scopolamină + noraminofenazonă) supozitoare sau fiole (inj. i.m.); perfuzie cu Papaverină 40 mg. și Novocaină 1 % 20 ml. în soluție glucozată 5% sau 10 %. Dacă fenomenele algice nu cedează, în mod cu totul excepțional se poate recurge la opiacee (școala germană) care prezintă două mari dezavantaje: blochează sfincterul Oddi, antrenând reflux biliar (pericol: pancreatita acută) și pot masca un abdomen chirurgical prin atenuarea simptomatologiei. Pentru combaterea vărsăturilor se poate administra: Emetiral (derivat fenotiazinic) dg. sau supozitoare (pericol: colestază intrahepatică); Torecan dg. sau fiole (tietilperazină), care se poate administra s.c., i.m. sau i.v., lent (efect secundar: fenomene de tip extrapiramidal). Nu se recurge la Plégomazine (poate masca un abdomen chirurgical; determină colestază intrahepatică); 4.-tratamentul complicațiilor mecanice este exclusiv chirurgical în cazul fistulelor bilio-digestive și al ileusului biliar. În hidropsul vezicular, intervenția chirurgicală se impune în cazul fenomenelor algice intense (+febră + apărare musculară, chiar discretă) sau al creșterii progresive în volum a veziculei biliare după ameliorarea durerii. Tratamentul complicațiilor infecțioase : pag. 496. Tratamentul complicațiilor degenerative este, în funcție de natura lor, medical (hepatoprotector) și chirurgical (pag. 500).

3.-Tratamentul chirurgical. Intervenția chirurgicală se recomandă în : colecistita acută litiazică evoluind spre piocolecist (febră+ durere intensă, rezistentă la antialgicele uzuale, veziculă palpabilă + apărare musculară, leucocitoză

cu deviere la stînga; se intervine de urgență, sub protecție de antibiotice, întrucît temporizarea implică riscul peritonitei, perivisceritei sau abcesului subfrenic, cu risc vital); litiaza coledocului; litiazele orificiale (calculii inclavați) care predispun la s.d. de colestază cu suprainfecție secundară; litiaza intricată cu manifestări coronariene; litiaza veziculară cu calculi mici, multipli, în special la tineri și adulți (pericol de mobilizare și inclavare). Intervenția chirurgicală se poate temporiza în litiaza bine tolerată, descoperită fortuit, dacă bolnavul este în vîrstă; de asemenea, în caz de calcul vezicular mare, unic, în absența complicațiilor; în colecistita acută litiazică formă ușoară sau medie care răspunde prompt la tratament medical; în prezența unor tare cardiace sau renale.

Patologia postoperatorie recunoaște trei cauze:

1.-erori de indicație chirurgicală (suferința biliară secundară unor alte manifestări, cu absența litiazei: acuzele veziculare persistă, evident, datorită persistenței contextului patologic general); 2.-complicații determinate de actul operator: deraparea ligaturii de bont cu hemoragie fulgerătoare; supurații subfrenice; pileflebita; hepatita colangiolică; stenoza coledocului; periviscerita; 3.-erori de tehnică: patologia bontului cistic lung, litiaza restantă, nesesizarea unei fistule bilio-digestive. Termenul de "sindrom post-colecistectomie" cuprinde sfera patologiei postoperatorii, cu excepția hemoragiilor și complicațiilor postinfecțioase (literatura anglo-saxonă). Caracteristice pentru s.d. post-colecistectomie sînt însă simptomele secundare erorilor de tehnică. În cazul litiazei restante, fistulelor și stricturilor se reintervine; în cazul fenomenelor funcționale, de tip algo-dispeptic, s-a recomandat administrarea de antihistaminice, în ipoteza patogeniei alergice (Feniramin, tb a ^{0,25 = 25 mg} 0,50 g: se administrează 1/2 - 3 tb zilnic, timp de zece zile) sau Romergan, f 1/2 - 1 inj.i.m. în criză), evitarea alergenilor alimentari și tratamentul dischineziei căilor biliare (pag.493).

Supravegherea în ambulator constă în profilaxia litiazei la bolnavii predispuși (regim, crenoterapie, eventual acid chenodezoxicolic); tratamentul dischineziilor biliare; corectarea tulburărilor endocrine și ameliorarea metabolismului

glico-lipidic; control clinic periodic al bolnavilor cu litiază biliară decelată fortuit și la care vîrsta permite temporizarea intervenției chirurgicale; tratamentul sindromului post-colecistectomie.

S I N D R O M U L D I S P E P T I C B I L I A R

Este un termen nosologic "de agteptare", care cuprinde totalitatea manifestărilor de ordin local și general care premere sau sînt expresia unei leziuni funcționale sau organice a căilor biliare.

Sindromul dispeptic biliar se caracterizează clinic prin dureri în hipocondrul drept, de intensitate și durată variabilă, senzație de gust amar în gură, grețuri și vărsături bilioase, tulburări de tranzit (constipație sau alternanță de constipație-diaree), ad.migrenoid, astenie, anorexie. Se va efectua tubajul duodenal și explorarea radiologică în vederea decelării substratului funcțional sau morfologic al sîndispeptic biliar. Tratamentul este simptomatic (sedativ și antialgic), eventual Fiobilin tb. I-II x 3/zi, postprandial, 15 zile lunar.

P A T O L O G I A F U N C T I O N A L A A C Ă I L O R B I L I A R E .

Definiție: perturbările motorii ale căilor biliare, care survin în absența leziunilor organice locale și care se manifestă clinic prin sîndispeptic, sînt cunoscute sub termenul generic de "dischinezii biliare". În realitate, există: dischinezii propriu-zise (tulburări de evacuare biliară), distonii (perturbarea tonusului căilor biliare) și dissinergii (deficit de coordonare între diferite segmente ale căilor biliare).

I. Diagnosticul pozitiv: 1. dischineziile veziculare:

a.-hipertonie (hiperkinezia) veziculară, vezicula iritabilă: clinic, se constată dureri locale, uneori cu caracter de colică și diaree după ingestia de alimente colecistochinetice; tubajul duodenal relevă eliminare discontinuă, dureroasă și hiperconcentrată a bilei B; examenul radiologic confirmă evacuarea rapidă a veziculei după prînzul Boyden; b.-hipotonie și atonia veziculară: dureri în hipocondrul drept, care nu au însă carac-

ter de colică, grețuri, vărsături bilioase, alternanță de constipație-diaree. Se asociază frecvent manifestări de ordin general (astenie, migrenă "biliară"). Tubajul duodenal relevă apariția tardivă a bilei B, care se scurge > 30 min, în cantitate > 40 ml., hiperconcentrată. Colecistografia decelează o veziculă alungită, cu depunere stratificată a conținutului, cu evacuare prelungită (peste 16 h), care contractă slab sau deloc după Boyden;

2.-dischineziile sifonului vezicular: manifestări clinice de tip hipoton-hiperton + prelungirea timpului de scurgere a bilei A, dar eliminare discontinuă a bilei B. La examenul radiologic, veziculă mică sau de volum normal, sau mare dar globuloasă, cu evacuare întârziată în toate cazurile. Radiomanometria ar preciza diagnosticul;

3.-dischineziile oddiene: a.-hipertonia (spasmul sfincterului Oddi): clinic, se constată durere + icter, eventual angiolocolită, survenind în pusee. La tubajul duodenal: timpul Oddi închis > 10 min., durata de scurgere a bilei A prelungită. La colecistografie: dilatarea căilor biliare principale; b.-hipotonia sfincterului Oddi: este latentă clinic. Alteori, se constată diaree bilioasă quasi-permanentă. Tubajul duodenal nu poate evidenția cele trei categorii de bilă, datorită incontinenței sfincterului Oddi. Patognomonic: în timpul radioscopiei gastro-duodenale, bariul refluează din duoden în calea biliară principală;

4.-dischineziile canalelor hepatic și coledoc: sînt rare, oligosimptomatice, nestudiate.

II.-Diagnosticul diferențial: examenul radiologic și radiomanometria exclud sindroamele dischinetice secundare unor leziuni organice (litiază, inflamații, tumori, malformații congenitale). Examenul clinic, tubajul duodenal și explorarea radiologică permit diagnosticul de formă și localizare a perturbărilor motorii. Se efectuează, de asemenea, diagnosticul diferențial al sd.dureros (pag.488), eventual al icterului (pag.454) și al sd.diareic (pag.425).

Tratamentul dischineziilor biliare.

1.-în formele hipertone: a.-corectarea terenului discriu, dismetabolic, distoniilor neuro-vegetative; b.-alimentația: similară litiazei biliare; crenoterapia: se recomandă

apele minerale Sîngeorz, Vîlcele, Căciulata, Felix, 1 Mai;
c.-tratament medicamentos: se administrează sedative (Diazepam, tb. a 2 sau 10 mg, în doză zilnică de 2-15 mg., fracționat, în funcție de toleranță, în 2-4 doze; Napoton, dg. a 5 mg. II/zi, Rudotel cp. a 10 mg, II-III/zi, Pasinal, Nervocalm etc.) și antispastice (Lizadon, Scobutil - ambele sub formă de tablete: I-III/zi la nevoie, Papaverină tb. a 100 mg I-III pe zi; Rowachol - preparat politerpenic- pic. II-V x 3/zi, cu 15 min. înainte de masă, per lingual, pe zahăr; d.-tratament chirurgical: în sifonopatiile și spasmul sfincterului Oddi rezistente la tratamentul medicamentos;

2.-în formele hipotone: a.-corectarea terenului neuro-endocrin dezechilibrat; b.-alimentație: se recomandă grăsimile, pentru acțiunea lor colagogă; mesele vor fi fracționate (4-6/zi), urmate de repaus în clinostatism (1 h); crenoterapie, folosind apele minerale Bodoc, Malnag; c.-tratamentul medicamentos: eficient și bine tolerat: Fiobilin, cp. a 250 mg. acid dehidrocolic. Se administrează 1-2 cp. de trei ori pe zi, după mesele principale, timp de 15 zile lunar; sau: sulfat de magneziu 1-2 g. de două ori pe zi înainte de masă. Alte produse farmaceutice (Sorbitol, Boldocolin, Anghirol, Pentocolin) prezintă eficiență redusă; d.-tubajele duodenale repetate la 3 zile, în total 10 tubaje, la intervale de 3 luni, cu instilare duodenală de sulfat de magneziu 10-20 %; e.-tratamentul chirurgical: s-a recomandat în cazurile cu tulburări majore, rezistente la tratament medicamentos. Se practică splanhnicectomie dreaptă.

PATOLOGIA INFLAMATORIE

A CĂILOR BILIARE

1.-Angiocolita (colangita)

Definiție: inflamația canalelor biliare, primitivă sau secundară unui obstacol intrinsec sau extrinsec în calea fluxului biliar.

Diagnosticul pozitiv se sprijină clinic pe triada: febră (intermitentă sau continuă, pînă la 40°C, precedată de frison) + icter (survine la 1-2 zile de la debut) + colică biliară. Semne asociate: sd. dispeptic, hepatomegalie, veziculă

palpabilă; uneori: insuficiență renală. Examenul paraclinic confirmă diagnosticul: bila C conține numeroase leucocite; biliculturi pozitive (germeni patogeni). Concomitent, se decelează hiperleucocitoză cu neutrofilie și sd.biologic de colestază;

Diagnosticul etio-patogenic se relevă în context clinico-anamnestic: infecția pe cale descendentă (hematogenă) se produce în cursul septicemiilor (germeni frecvent incriminați: cocci piogeni, bacilul Friedländer); infecția ascendentă se produce pe cale coledociană (atonie sfincterului Oddi), pe cale portală (în infecțiile severe intestinale) sau prin fistule bilio-digestive (germeni responsabili: Escherichia coli, salmonelle, B.proteus etc.); infecția pe cale limfatică se produce în cursul apendicitei, tiflo-colitei, neoplasmului de colon drept. Factorii favorizanți pot fi locali (litiază, stricturi, dischinezii) sau de ordin general (teren disimun, cirotic, neoplazic).

Diagnosticul, formei clinice. a.-Angiocolite acute:
1) forma catarală se manifestă prin hepatomegalie dureroasă, sd. dispeptic, stare subfebrilă + subicter; 2) forma supurată se caracterizează prin febră de tip bilioseptic, icter, hepatomegalie + splenomegalie, cu alterarea rapidă a stării generale. Hemoculturile sînt pozitive. 3) Angiocolita ictero-uremigenă realizează tabloul unei hepto-nefrite toxico-spetice: febră bilio-septică, sd.biologic de colestază, sd.hemoragic, colaps, insuficiență renală acută (rinichiul de șoc). b.-Angiocolita cronică: poate fi primitivă stenotizantă (fibroza colangitică), manifestată prin sd.dispeptic+sd.clinic și biologic de colestază + hepatomegalie (dg. se precizează intraoperator) sau 2) secundară unor angiocolite acute, cu tablou clinic similar formei cronice primitive.

Diagnosticul diferențial este al hepatomegaliei (pag.456) și icterului (pag.499). Evoluția depinde de forma clinică, teren și promptitudinea tratamentului. Forma ictero-uremigenă este letală în majoritatea cazurilor.

Tratamentul angiocolitelor acute.

1.-Măsuri generale: repaos absolut, dietă hidrozaharată, pungă cu gheață local. Se prelevează 3 hemoculturi

În primele trei ore care urmează diagnosticului clinic: 2.- se începe imediat tratamentul cu antibiotice, fără a aștepta rezultatul hemoculturilor: Ampicilină per os, 4 g/zi, sau/și Gentamicină i.v. 80 mg x 3-4/zi, sau Solvocilin (Reverin) în doză de 0,250 g - 1,5 g i.v./zi. În cazul tulpinelor rezistente de Coli și Pseudomonas: Carbenicilină 10 g x 3-4/zi i.v. Este de preferat administrarea antibioticelor per os, dar în cazul intoleranței digestive (greturi, vărsături, diaree) se utilizează calea parenterală. Durata medie a antibioterapiei este de 7-12 zile. Dacă în primele trei zile nu se obține efect notabil (dispariția febrei, ameliorarea sd. algo-dispeptic și diminuarea colestazei) se înlocuiește antibioticul cf. antibiogramei; 3.-se practică aspirația gastrică în primele 24 h, care combate staza gastrică, vărsăturile și diminuează astfel secreția pancreatică; 4.-se combat fenomenele algo-dispeptice; 5.-se efectuează reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică. După rezolvarea episodului acut, se practică investigațiile radiologice și tratamentul chirurgical.

2.-Particularități: În angiocolita catarală se recomandă drenaj biliar (tubaj duodenal repetat la 2 zile în faza acută, continuat timp de 5 săptămâni după vindecare și Fioblin tb. II x 3/zi postprandial sau Rowachol, pic. III x 3/zi per lingual, cu 15 min. înainte de masă). În forma ictero-uremigenă se asociază diureză osmotică (Manitol 5%, 100 g/4-6 h o dată în 24 h). Apariția unui sd. hipertermic + tendință la colaps impune administrare de Hemisuccinat Hidrocortizon, analeptice cardio-vasculare (a se vedea tratamentul șocului), epurație extrarenală și în extremis, tratament chirurgical de deobstrucție. Dacă angiocolita apare la un litiazic cunoscut, se procedează astfel: după cele trei hemoculturi, se instituie antibioterapie parenterală; dacă sd. septicemic se remite, în următoarele 2-4 zile de la debut se intervine chirurgical; dacă nu sînt semne de ameliorare, dar tratamentul este cf. antibiogramei, se intervine de urgență; dacă tratamentul nu a fost cf. antibiogramei dar starea cl. nu s-a agravat, se înlocuiește antibioticul și se intervine chirurgical după 4 zile. Asocierea colapsului cardio-vascular rezistent la tratament, dar fără semne de ins. renală acută, impune intervenția chirurgicală de urgență. În caz de ins. ren. acută, dacă sd. septicemic răspunde la tratamentul cu antibiotice, se administrează trat. simptomatic al ins. ren. ac. și interv. chirurgicală se va efectua

la 10-20 zile de la debutul angiolitei; dacă sd. septicemic nu este controlat, se practică epurație extrarenală și se intervine chirurgical în următoarele ore.

Tratamentul angiolitei cronice: în puseul acut (a se vedea mai sus); între pusee: drenaj biliar (tubaj duodenal, Fiobilin), corectarea dezechilibrelor metabolice și neuro-endocrine, tratamentul dischineziilor biliare, tratamentul chirurgical al litiazei biliare. Cure hidrominerale în funcție de etio-patogenia angiolitei cronice.

2.-Colecistita acută.

Definiție : inflamație acută a veziculei biliare. În general se asociază cu un grad de inflamație al căilor biliare (angiolite acută).

Diagnosticul pozitiv este sugerat clinic (febră + sd.algo-dispeptic + veziculă palpabilă + antecedente semnificative, la care se asociază uneori hepatomegalie și sd. biologic de colestază, hiperleucocitoză 10-20 000/mm³). Diagnosticul etio-patogenic este similar angiolitei acute; dg. formei clinice: 1) forma catamă corespunde descrierii de mai sus; 2) în forma supurată se adaugă semne de iritație peritoneală (apărare musculară, suflă, meteorism abdominal); 3) în forma gangrenoasă, starea generală se alterează rapid, apare contrac-tură abdominală, șoc; examenul radiologic evidențiază imagi-ne hidroserică la nivelul colecistului. Diagnosticul compli-cațiilor: se poate decela: pancreatită acută (amilazemie, amilazurie crescute), abces subfrenic, fistulă bilio-diges-tivă (ex.radiologic, laparotomie).

Diagnosticul diferențial se face cu angiolita (simptomatologie, anamneză) și cu sd.dureros abdominal.

Tratamentul este similar angiolitei. Evoluția este favorabilă, cu excepția colecistitei gangrenoase.

3.-Colecistita cronică nelitiazică.

Definiție: inflamație cronică a veziculei biliare, interesând peretele în totalitate și uneori, seroasa.

Diagnostic pozitiv: clinic, se constată sd.dispep-tic biliar pe fondul căruia survin exacerbări inflamatorii.

Tubajul duodenal extrage o bilă B fie tulbură, filantă, de culoare verde (infecția modifică pH-ul biliar, transformând bilirubina în biliverdină), fie în cantitate foarte mică, eliminarea fiind însoțită de dureri. Examenul radiologic poate decela calcificări parietale, vezicula slab opacifiată sau "exclusă" (sclero-atrofică, desființată funcțional). Diagnosticul diferențial între puseele de acutizare se face cu dischineziile biliare, litiaza, ulcerul gastro-duodenal, nefropatiile unilaterale, spondiloza. În cursul exacerbărilor inflamatorii, dg. diferențial este al sd. dureros abdominal.

Tratamentul cuprinde măsuri de ordin general (dietă - a se vedea litiaza biliară ; drenajul biliar medicamentos, cura hidrominerală - similară litiazei-). În puseu, tratamentul este al colecistitei acute. Intervenția chirurgicală se recomandă numai dacă fenomenele clinice sînt intense și rezistente la tratament medicamentos, iar colecistografia evidențiază anomalii congenitale sau cîștigate colecistice. Angiolocolita acută și pancreatita în antecedente fac necesară, de asemenea, colecistectomia.

P A T O L O G I A B I L I A R Ă

D E G E N E R A T I V Ă : C O L E C I S T O Z E.

Definiție: grup de afecțiuni veziculare de natură degenerativă, metabolică, hiperplazică, prezentînd evoluție cronică.

Diagnostic:

1.-Colesteroloza ("vezicula fragă") reprezintă infiltrația cu colesterol a peretelui veziculei biliare, determinînd fenomene clinice de tip dischinetice biliar. La tubajul duodenal se constată evacuare rapidă a bilei B, care conține numeroși cristali de colesterol. Diagnosticul este confirmat radiologic de triada luras: hiperconcentrare, hipertonie, hiperevacuare. Vezicula are contur "în solzi de pește".

2.-Vezicula calcară ("de porțelan"): sd. dispeptic + bilă B bogată în săruri de calciu + veziculă radioopacă (inel calcar), triadă care precizează diagnosticul.

În grupul colecistozelor se descriu, de asemenea, diverticuloze intramurale și adenomiofibromatoza (diagnostic radiologic).

Tratamentul este medical în colesteroloză (similar dischineziei biliare + acid chenodezoxicolic) și chirurgical în celelalte forme de colecistoză.

P A R A Z I T O Z E B I L I A R E

S-au descris distomatoze (*Fasciola hepatica*), ascaridioza, lambliază (aceasta fiind cea mai frecventă infestare). Diagnosticul este suspicionat în prezența unui ad. dispeptic de intensitate variabilă, asociat cu scădere ponderală, insomnie, agitație, hipoaciditate gastrică, și se precizează prin indentificarea protozoarului flagelat *Lamblia* (*Giardia*) *intestinalis* în bila B, eventual prezența chiștilor de *lamblia* în materiile fecale. Tratamentul lambliazei se face cu Metronidazol, cp. a 250 mg, 2 cp./zi timp de 10 zile (pentru adult), pauză 10 zile, după care se repetă tubajul duodenal și examenul coproparazitologic și la nevoie, se aplică o nouă cură de 10 zile. Alte medicații eficiente: Furazolidon, antimalarice de sinteză (risc hepato- și nefrotoxic crescut; dezlipire de retină în cazul utilizării antimalaricelor timp îndelungat).

T U M O R I L E C A I L O R B I L I A R E

I.-Tumori benigne: papilomul solitar sau multiplu, uneori asociat cu litiază veziculară; adenomul, adenomiomul, polipii inflamatori. Sînt rare, se decelază fortuit în majoritatea cazurilor; alteori, determină ad. obstructiv + suprainfecție.
II.-Tumori maligne: 1.-primitive: cancerul veziculei biliare (carcinomul) este o tumoră frecventă, reprezentînd 3 % din totalul neoplaziilor maligne, survine în special la femei, pe teren litiazic. Diagnosticul este sugerat clinic de apariția sindromului consumptiv + ad. de colestază cu accentuare progresivă și este precizat intraoperator. Exitus în decurs de 1 an. Carcinomul căilor biliare principale predomină la bărbat și apare în general pe leziuni preexistente (stricturi, stenoze). Diagnosticul și evoluția este similară carcinomului veziculei biliare. Cancerul ampulei Vater asociază anemie hipocromă feriprivă (prin sîngerări cronice locale), la simptomatologia de mai sus. Odată cu evoluția anemiei, ad. de colestază se poa-

te atenua. Apariția de sînge la tubajul duodenal și defec-
tul de umplere a cadrului duodenal la rx. gastro-duodenală
(lacună, imagine în E) sugerează diagnosticul. Duodeno-pan-
createctomia ar permite uneori prelungirea duratei de supra-
viețuire peste un an. Alte tumori maligne primitive (sarcom
etc.) sînt excepționale.

Tratamentul de elecție în tumorile maligne primi-
tive este chirurgical. Chimioterapia cu citostatice conside-
rate "specifice" sferei digestive (5-FU, MTX, Bleomicină) este
ineficientă.

2.-Tumorile maligne secundare (cu localizare în ve-
zicula biliară) provin de la nivelul unui neoplasm bronho-
pulmonar, esofagian, renal sau din melanoame.

B O L I L E P A N C R E A S U L U I

P A T O L O G I A P A N C R E A S U L U I E X O C R I N

1.-A F E C T I U N I I N F L A M A T O R I I

Simpozionul internațional de la Marsilia (1963) a
stabilit următoarea clasificare a afecțiunilor inflamatorii
pancreatice : 1.-pancreatita acută; leziune edematoasă sau
necrotico-hemoragică, care nu lasă sechele (cu excepția, e-
ventual, a pseudochistului pancreatic); 2.-pancreatita acută
recurentă sau recidivantă (variantă evolutivă a precedentei);
3.-pancreatita cronică; scleroză și atrofie a parenchimului,
care poate coexista cu precedentele în cursul evoluției; 4.-
pancreatita cronică recurentă sau recidivantă; spre deosebire
de precedentă, evoluează în pusee.

1.-PANCREATITA ACUTA

Cadru nosologic: pe baza constatărilor anatomice
și a studiului comparat al rezultatelor terapeutice, există
actualmente tendința să se facă distincția dintre pancreati-
ta acută hemoragică și pancreatita edematoasă, care a fpt
mult timp considerată ca forma de debut a celei dintii.

Originea imediată a bolii se află în activarea pre-

matură a enzimelor proteolitice și difuziunea lor în parenchimul pancreatic. Etiologic, se disting două mari grupe: pancreatita acută primitivă și pancreatita acută de însoțire (viroze, litiază veziculară, ulcer perforat, hiperparatiroidie). Factorii declanșatori: în peste 50 % din cazuri, litiaza veziculară; urmează, în ordine: consumul de alcool, alimentație bogată în grăsimi, factori alergici, vasculari, iatrogeni (ATENȚIE ! orice sindrom abdominal dureros în cursul corticoterapiei impune dozarea amilazemiei, amilazuriei).

Anatomie patologică: a.-pancreatita edematoasă comportă: pancreas mărit de volum, infiltrat edematos în totalitate, ascită în cantitate variabilă. Semn negativ important: nu sînt leziuni necrotico-hemoragice; b.-pancreatita necrotică se caracterizează prin : 1.-la nivelul pancreasului: focare de necroză unice sau multiple, vizibile pe suprafața glandei, sau situate profund; tumefiere, prin edem și hemoragii subseroase; suprainfecție frecventă; 2.-leziuni abdominale: ascită hemoragică, citosteatonecroză peritoneală, tromboză arterială și venoasă intraglandulară, ulceratii digestive; 3.-regional: trenee de necroză disecînd mezourile și infiltrînd regiunea perirenală și fosa lombară. Consecințele necrozei sînt: 1.-local: autodigestia glandei și continuarea cativității enzimelor; 2.-general: stare de șoc, tulburări encefalice, renale, hepatice, cardiace, pulmonare, pleurale, sindrom de coagulare intravasculară diseminată.

Diagnostic.

1.-Diagnostic pozitiv: a.-clinic: marea eriză hiperalgică la un bărbat de 50 de ani, cu semne generale grave, dar cu semne fizice absente sau reduse. Semne funcționale: durere atroce, sincopală, cu sediul epigastric și iradiind în spate și umărul stîng; vărsături abundente, uneori hemoragice, tulburări de tranzit. Semne generale: paloare, anxietate, transpirații, puls mic și rapid, tensiunea arterială scăzută (clasic, prăbușită), normală sau ușor crescută (uneori), temperatură normală. Semnele fizice sînt sărace: abdomen mobil cu respirația, meteorizat, cu absența contracturii; uneori se constată ugoară apărare epigastrie; matitatea prehepatică păstrată; tuseul rectal normal. Semnele patognomonice se întîlnesc

rareori: tumefiere epigastrică transversală, pete efenotice la nivelul peretelui abdominal, predominant periumbilical, punct dureros în unghiul costo-vertebral ating și sub rebordul costal ating (Mallet-Guy).

În anamneză putem întâlni, pe un fond de obezitate, antecedente biliare și adesea, crize dureroase fugace, de intensitate redusă, cu localizare în etajul superior abdominal.

Diagnosticul este mai dificil când tabloul clinic apare mai puțin dramatic. În aceste cazuri, hiperleucocitoza în absența unei infecții; hemoconcentrația inexplicabilă; tulburări de glicoreglare sînt elementele care permit suspiciunea de diagnostic.

b.-biologic: hiperamilazemie: cînd este foarte crescută, afirmă diagnosticul; cînd este moderat crescută, impune supraveghere în timp; cînd este scăzută, nu exclude diagnosticul, mai ales în pancreatita acută necrozantă; cercețarea enzimelor în eventualele revărsate constituie, de asemenea, un semn foarte util pentru diagnostic; calcemia se modifică în funcție de gradul de extindere a leziunilor; titrul lipazelor și inhibitorii elastazei constituie indicatori ai prognosticului.

c.-radiologic: abdominal, examenul "pe gol" evidențiază ileus reflex, localizat predominant la nivelul colonului transvers și primele anse subțiri ("anse sentinelle"); uneori se pot observa calcificări pancreatice, calculi biliari sau revărsat peritoneal; nu există nivele hidroaerice și nici pneumoperitoneu; toracic, se va căuta prezența revărsatului pleural, sau, mai rar, a unor opacități parenchimatose.

2.-Diagnosticul diferențial trebuie să țină cont de următoarele: a.-aproape toate urgențele chirurgicale abdominale pot determina creșterea amilazemiei; invers, pancreatita acută hemoragică poate simula: ulcerul perforat, colecistita acută, ocluzia intestinală, infarctul mezenteric. De cele mai multe ori, laparotomia precizează diagnosticul; b.-trebuie excluse următoarele sindroame medicale: criză tabetică, colică saturnină, insuficiență suprarenală acută, dar mai ales infarctul miocardic în forma sa abdominală, care poate determina creșterea amilazemiei (ca orice necroză), după cum pancreatita acută poate determina modificări ECG.

Evoluție: a.-în formele edematoase are loc, în general, ameliorarea rapidă subiectivă și obiectivă, dar există pericol de recidivă. Conduita constă în regim și su-praveghere medicală. Se va trata o eventuală etiologie ob-structivă canaliculară; b.-în formele necrotice are loc o evoluție dramatică spre agravare, cu complicații neurologi-ce, renale, cardiace, hepatice, hemoragice. Conduita: inter-venție chirurgicală; c.-în formele intermediare, evoluția se face spre vindecare sau spre necroză pancreatică. În formele necrozante, afecțiunea nu se ameliorează și nici nu se agra-vează pentru moment: bolnavul rămâne febril și prezintă hi-perleucocitoză, în ciuda tratamentului cu antibiotice; ECG mai mult sau mai puțin alterată, cu tulburări de tip iache-mo-lezional sau chiar infarct subendocardic, exprimate prin durere persistentă. Conduita constă în urmărirea bolnavului, eventual laparotomie.

Prognostic: în pancreatita acută edematoasă: le-tal în 10 % din cazuri; în pancreatita acută necrotică: le-tal în 80 % din cazuri; forma supurată este rapid letală.

Tratament.

1.-Punerea în repaus a pancreasului: a.-exocrin: dietă absolută, aspirație gastrică pe sondă nazală, antico-linergice (atropină 1/4 mg la 4-6 ore; contraindicată în pareză intestinală; precauție: în cazul administrării în șoc, retenție de urină, tulburări de ritm cardiac). Glucago-nul ar exercita de asemenea o puternică acțiune de inhibiție a secreției enzimatice. De asemenea, se va neutraliza secre-ția gastrică prin Alucol, Gelusil-Lac sau alte antiacide; b.-endocrin: insulină (numai când pacientul este diabetic sau are hiperglicemie;)

2.-Analgezice, antispastice, novocaină în perfu-zie glucozată 2 g/24 ore; uneori este necesară infiltrație splanhnică atingă. Opiaceele sînt contraindicate (blochează sfincterul Oddi);

3.-Antibiotice cu spectru larg: clortetraciclina (are și acțiune antilipazică);

4.-Corticoterapie în doze mari: Hemisuccinat de hidro-cortizon 400-600 mg în perfuzie (în 24 h.);

5.-Aport hidroelectrolitic: constituie reanimarea de bază, însumând, în 24 ore, 2 000 ml(apa ingerată normal în 24 h) + pierderile digestive (litru pentru litru + 4 g NaCl + 2 g KCl /l de lichid aspirat)+ pierderile insensibile la febrili, adică 800 ml/24 h, la 37° și 200 ml.suplimentare pentru fiecare grad de temperatură.

Tratamentul șocului. Analogia șocului din pancreatita acută cu șocul din arsuri a făcut să se spună că pancreatita acută realizează o veritabilă arsură chimică internă, iar șocul este în primul rând hipovolemic. Tratamentul ar trebui condus după masa anghină și hematocrit. Practic, trebuie să se obțină o diureză eficientă (peste 30 ml/oră), TA normală și presiunea venoasă de 100 mm H₂O. În primele ore se va corecta hipovolemia prin: perfuzie de plasmă, serumalbumine sau soluție macromoleculară (macrodex, rheomacrodex), transfuzii de sânge total concomitent. Dar, după 48 h apare pericolul supraîncălzirii. După corectarea hipovolemiei se va trata insuficiența circulatorie prin corticoizi (hemisuccinat hidrocozidon 100 mg la 4 ore). În caz de scădere brutală a TA: Levophed, o fiolă de 8 mg în 500 ml.glucoză 5 % în perfuzie.

Insuficiența respiratorie eventuală se va corecta prin evacuarea unui revărsat pleural, intubație, traheotomie (când respirația este grav afectată datorită unor leziuni edematoase ale parenchimului pulmonar).

Insuficiența renală eventuală se va trata cu perfuzii cu manitol, care corectează oligoanuria prin diminuarea perfuziei tisulare(nu însă și anuriile prin leziune renală organică).La nevoie se recurge la hemodializă (foarte eficientă).

Echilibrarea hidroelectrolitică se efectuează în funcție de ionogramă. Acidoza se va corecta cu THAM sau bicarbonat de sodiu 14%. Se vor trata, de asemenea, un eventual diabet asociat sau hipocalcemie.

Inhibitorii tripsinei(Trasylol). Eficiența lor nu a fost dovedită. Se pare că ar fi utili dacă se administrează precoce și în doze mari. Totuși, această părere rămâne izolată în literatură.

Alte posibilități de tratament nesfîrșind: a fost preconizată radioterapia, refrigerarea loco-regională,dialize peritoneale.

In rezumat: dacă tratamentul medical inițial nu ameliorează net starea clinică a bolnavului, tendința actuală este de a se interveni chirurgical (pentru exereză pancreatică, pentru o eventuală litiază biliară cauzală, drenaj al regiunii pancreatice). Pancreatita acută edematoasă în general regresează la tratament medical. Se indică totuși intervenție chirurgicală dacă există obstacol canalicular.

2.-PANCREATITELE CRONICE

Definiție: afecțiuni cronice ale pancreasului, caracterizate prin leziuni inflamatorii și degenerative, cu evoluție spre fibroză și insuficiență pancreatică secundară.

Cadru nosologic. Etiopatogenic, s-au descris:

a.-pancreatite cronice prin obstacol la nivelul canalului pancreatic principal (litiază biliară, ampulom Vaterian, oddite); acesta determină creșterea presiunii sucului pancreatic în canalul Wirsung și consecutiv: 1.-dilatarea căilor excretorii cu efracție; 2.-inhibarea procesului secretor pancreatic cu atrofia parenchimului acinos. Se supraadaugă, în funcție de natura obstacolului, infecția (predominant în litiază) și răspunsul imun al organismului față de tumoră (în ampulomul Vaterian); b.-pancreatite cronice fără obstacol aparent: 1.-alcoolice (mecanism patogenic necunoscut: hipersecreție pancreatică secundară ? toxicitate pancreatică directă, cu citoliză și fibroză secundară ? anomalie enzimatică la nivelul pancreasului, indusă de alcool și determinând precipitarea intracaniculară a proteinelor sucului pancreatic ?); 2.-nutriționale (carența protidică); 3.-ereditare (uneori secundare tulburărilor de metabolism -de ex., aminoacidurie- alteori, prin malformații pancreatice); 4.-imunologice (Ac.anti-pancreas); 5.-vasculare (pancreatite "ischemice"). Ultimile două categorii sînt însă discutabile.

Anatomie patologică: 1.-macroscopic, se constată hipertrofie pancreatică (în stadiile tardive: atrofie), cu suprafața cenușie, aspect fibros, duritate crescută ("pancreas de piatră"); eventual, formațiuni chistice, calculi canaliculari (carbonat de calciu + substanțe organice); 2.-microscopic,

se constată dilatarea canaliculelor acinoase, care conţin un material proteic amorf, eventual calcificat, cu colabarea consecutivă şi involuţia celulelor secretorii, fibroză inter- şi periacinoasă, cu caracter extensiv, mutilantă. Uneori, infiltrat inflamator. Iniţial, leziunile sînt localizate, ulterior devin diseminate, cu constituire de formaţiuni chistice şi cancerizare eventuală.

Morfogeneza leziunilor pare următoarea: agenţii etiologici favorizează precipitarea unui material proteic normal, existent în suc pancreatic canicular, care ulterior se calcifică şi determină dilatarea canaliculelor, alterarea secundară a parenchimului exocrin, ulterior endocrin ("pancreatită cronică calcifiantă" = forma cea mai frecventă a pancreatitelor cronice. Formele necalcifiante sînt de excepţie).

I.-Diagnostic pozitiv.

Clinic, se constată: 1.-durerea, iterativă, cu sediu epigastric sau în hipocondrul stîng, de intensitate şi iradiere variabilă, declanşată de alimentaţie bogată în grăsimi; se asociază greţuri, vărsături, meteorism abdominal, încetinierea tranzitului intestinal; 2.-scădere progresivă în greutate; 3.-icter (în 36 % din cazuri), tranzitoriu (în cursul episoadelor de pancreatită edematoasă), persistent (prin scleroză pancreatică) sau progresiv (ampulom Vaterian); 4.-steatoze; 5.-diabet. Alte semne: hemoragie digestivă superioară prin hipertensiunea portală segmentară determinată de compresiunea fibroasă a venei splenice; revărsate peritoneale sau pleurale cu evoluţie trenantă, necroză subcutanată, cancerizare (discutabilă). Obiectiv, se poate percepe masa pancreatică hipertrofiată; durere în pct. costo-vertebral sau sub rebordul costal stg., anterior (Mallet-Guy); hepatomegalie, veziculă palpabilă (în cursul icterului de durată).

Radiologic: semn patognomonic: calcificări pancreatice. Se asociază: deformarea cadrului duodenal şi imagini de compresiune gastrică segmentară. Biligrafia i.v. şi angiografia permit diagnosticul etiologic.

Biologic, este revelatoare pentru diagnostic tetrada: steatoze (grăsimile în m.f. peste 6 g/24 h) + diabet + creşterea uricemiei + perturbarea debitului lipazic şi bicar-

bonatat mediu după stimulare cu colecistokinină și pancreosimină.

II.-Diagnosticul de formă clinică: se descriu pancreatite cronice asimptomatice; fruste; latente; dispeptice; anemice; dureroase (forma algică ar corespunde în realitate pancreatitei cronice recurente, caracterizată printr-o succesiune de manifestări acute edematoase sau necrotico-hemoragice. Unii autori fac astfel distincția față de pancreatita cronică primitivă, cu evoluție uniformă, continuă).

III.-Diagnosticul etiologic (a se vedea mai sus).

IV.-Diagnosticul complicațiilor: 1.-ad. de coleastă (pag.455); 2.-hemoragia digestivă superioară: expresie a hipertensiunii portale prin compresiune segmentară a venei splenice; 3.-supurații (diagnostic suspiciat prin: APP + stare clinică alterată + hemoculturi + examen radiologic; laparotomie pentru diagnostic și tratament); 4.-cancerizare.

V.-Diagnosticul diferențial al pancreatitelor cronice se face : 1.-cu neoplasmul pancreasului (examen clinic esențial pentru precizare: ad.cholestatic progresiv + veziculă palpabilă + crize algice la intervale din ce în ce mai mici și de intensitate progresivă +ad.consumptiv rapid la un pacient peste 50 de ani = cancer; crize algice neregulate, scădere lentă în greutate + icter tranzitoriu la un pacient sub 40 de ani = pancreatită cronică); 2.- cu afecțiuni extrapancreatice (ulcere, patologii biliare, colită spastică, arterită mezenterică); diagnosticul diferențial este în primul rând radiologic.

Tratament.

I.-medical: a.-între crize: 1.-se recomandă regim alimentar hipolipidic (sub 70 g/24 h), hiperprotidic (100-120 g pe zi), cu conținut glucidic adaptat toleranței; se interzic total băuturile alcoolice; 2.- tratament etiologic: corectarea litiazei veziculare, a obiceiurilor alimentare (etilizm cronic etc.); 3.-tratament cu intenție patogenică: recent, s-a sugerat că administrarea de citrat de Na 4 g + acid citric 2,6 g + citrat de potasiu 4 g, per os, pe zi, zilnic, timp indefinit (luni-ani de zile) ar favoriza dizoluția calculilor pancreatici; 4.-tratamentul substitutiv se adresează în special sindromului de malabsorbție: se administrează extracte pancreatice care con-

în amilază, tripsină și lipază (eventual și hemicelulază);
Triferment (Trizim, Cotazym, Festal, Pankreaten etc.) dg.
II x 3 /zi după mese, până la 16-20 dg/zi, în funcție de se-
veritatea insuficienței pancreatice, asociate cu antiacide (în
cazul acidității gastrice crescute) și substituirea deficitu-
lui în vitamine liposolubile (A,D,E,K) prin administrarea
parenterală a acestora; 5.-tratamentul complicațiilor: 1.-dia-
betul zaharat secundar pancreatitei cronice necesită obligato-
riu insulinoterapie (desființarea fibroasă a insulelor pancre-
asului endocrin); hemoragia digestivă superioară (pag.415);
3.-supurațiile: antibioterapie + intervenție chirurgicală;
4.-icterul obstructiv de durată (expresie a compresiunii prin
formațiuni pseudochistice sau neoplasm) necesită intervenție
chirurgicală.

Durata tratamentului medical (dietetic, patogenic
și substitutiv) : toată viața.

b.-în crize: tratamentul este al pancreatitei
acute (pag. 503).

II.-tratamentul chirurgical este indicat în for-
mele cu crize dureroase frecvente sau/și hiperalgice, în ca-
zul prezenței unei complicații mecanice (icter obstructiv,
hipertensiune portală) sau supurative. Se practică interven-
ție de derivație (canal pancreatic - ansă jejunală, reali-
zând procedeul ansei în Y a lui Roux) sau de exereză (limi-
tată sau extinsă, însoțită sau nu de anastomoză pe ansă je-
junală). Rezultate favorabile se obțin în 66 % din cazuri.

Supraveghere în ambulator.

Se efectuează control clinic și biologic (echili-
bru hidroelectrolitic și acido-bazic, glicemie) la fiecare
6 luni; pacientul va fi spitalizat în cursul puseelor hiper-
algice și complicațiilor. Se va supraveghea, de asemenea, re-
gimul alimentar și tratamentul de substituție, care se con-
tinuă toată viața, inclusiv postoperator.

2.- TUMORILE PANCREATICE

a.-TUMORILE PANCREASULUI EXOCRIN

1.-Tumori benigne: adenomul (tumoră solidă) și mono- sau policistadenomul (tumori chistice, cu punct de plecare acinos, din epiteliul canalicular, și potențial evolutiv malign). Atât tumorile solide, cât și chistice, se întâlnesc cu maximă frecvență la femeia adultă. Clinic, nu determină insuficiență pancreatică endo- sau exocrină, simptomatologia este secundară compresiei organelor învecinate, iar diagnosticul și tratamentul este chirurgical.

2.-Tumori maligne: în majoritatea cazurilor, cu punct de plecare epitelial. Sînt frecvent întâlnite (locul III în cadrul cancerelor digestive, 0,3 - 4 % din totalul neoplaziilor). Predomină la bărbați (în special cu teren diabetic) între 60-70 ani, dar apar la orice vîrstă, inclusiv la copil.

Diagnostic pozitiv.

Clinic, "semnele de apel" sînt: icterul obstructiv, cu accentuare progresivă (caracteristic în cancerul de cap de pancreas), durerea (transfixiantă, precoce, cu sediul în epigastriu, ameliorată în anteflexie și după aspirină = semne patognomonice), tulburări digestive nespecifice (anorexie preferențială pentru carne și grăsimi ar fi caracteristică, dar se întâlnește rareori), sindrom de impregnație neoplazică, diabet zaharat secundar, hemoregii digestive superioare. Uneori, primul semn este tumora palpabilă local. Alteori, o pancreatită acută poate releva un cancer subiacent.

Biologic, se poate constata: absența bilei B la tubajul duodenal; alungirea timpului de apariție a BSP în suc duodenal; insuficiență pancreatică la stimulare cu secretină. Examenul citologic al sucului duodenal relevă prezența celulelor tumorale în 60 % din cazuri; rezultate false pozitive : în 7% din cazuri. Alte semne biologice sînt: ad. de colestază, VSH crescut, perturbări de glicoreglare etc.

Explorarea radiologică permite diagnosticul numai în cazurile avansate, cînd intervenția chirurgicală este contraindicată (tumori voluminoase, cu compresia organelor

vecine, metastaze loco-regionale și la distanță).

Endoscopia gastrică și duodenală pot decela invadarea parietală; laparoscopia și laparotomia precizează diagnosticul.

Diagnosticul de localizare se stabilește intraoperator, dar poate fi suspicionat clinic în fața următorului tablou : icter + veziculă palpabilă sub un ficat voluminos și elastic + durere locală = cancer de cap de pancreas; durere acerbă (crize pancreatice-solare) + sd. paraneoplazice = cancer de corp pancreatic; hemoragie digestivă superioară prin hipertensiune portală + sd. paraneoplazice + durere în lombo-stingă, cu iradiere posterioară, eventual suflu sistolic în hipocondrul stg. prin compresiunea arterei splenice = cancer de coadă de pancreas.

Diagnosticul anatomo-patologic. Laparotomia decelază o tumoră galben-cenușie, fermă sau de consistență moale (cistadenocarcinom), localizată în 2/3 din cazuri la nivelul capului pancreasului. Metastazele sînt loco-regionale (prin contiguitate) și la distanță (hepatice, ganglionare, pulmonare, osoase, uneori cerebrale și parietale).

Diagnosticul diferențial este în principal al icterului obstructiv (pag. 453), al hemoragiei digestive superioare (pag. 408), al sindromului dureros abdominal. Prezența metastazelor în sedii mai puțin obișnuite (pulmon, ganglioni hilari) face necesar diagnosticul diferențial cu neoplasmul bronho-pulmonar primitiv și hematosarcoamele.

Tratamentul este exclusiv chirurgical. Tratamentul citostatic și radioterapic reduce durata de supraviețuire. Cancerul pancreatic este operabil dacă tumora își păstrează mobilitatea, dacă pediculul mezenteric superior și vena portă sînt libere și dacă nu se constată metastaze, în special hepatice și ganglionare. Tratamentul chirurgical radical comportă duodeno-pancreatectomie (în carcinomul capului pancreatic), pancreatectomie totală (pentru cancerul situat dincolo de istmul pancreatic), ampulectomie vateriană pentru tumorile puțin extensive, în cazul pacienților cu stare generală mediocră. Tratamentul paleativ presupune: derivație biliară (coledoco-duodenostomie), derivație digestivă (gastro-enterostomie),

derivație wirsung-jejunală (diminuă durerea provocată de distensia canalului), alcoolizarea splinei în scop antialgic.

b.-TUMORILE PANCREASULUI ENDOCRIN.

1.-Tumori nesecretante. Se localizează frecvent în porțiunea caudală a pancreasului și în peste 20 % din cazuri sînt multiple, masive, dispuse "în rozetă" în jurul unei cavități centrale. Pot fi benigne sau maligne, dar -cu excepția situației cînd se decelează metastaze- diferențierea anatomopatologică este dificilă.

2.-Tumori secretante.

a.-Insulinomul.

Definiție: tumoră benignă sau malignă (în 10 % din cazuri), dezvoltată pe seama celulelor beta ale insulelor Langerhans și caracterizată prin secreția și eliberarea în circulație a unor cantități masive de insulină.

Diagnostic pozitiv: se suspicionează clinic, în prezența crizelor hipoglicemice survenite independent de alimentație (principii nutritive, cantitate, orar) asociate sau nu cu fenomene de angor sau manifestări pseudoulceroase. Precizarea diagnosticului se face prin dozarea insulinemiei la jeun și arteriografie (permite decelarea insulinomului în aprox. 50 % din cazuri). Alte teste biologice (toleranța la tolbutamidă sau glucagon) prezintă valoare orientativă.

Diagnostic de localizare: arteriografia selectivă permite aprecierea sediului tumorii (pancreatic, în majoritatea cazurilor; există însă și insulinoame aberante, extra-pancreatice).

Diagnosticul diferențial este al fenomenelor hipoglicemice (pag.), eventual al anginei pectorale.

Tratamentul este chirurgical, după precizarea sediului prin arteriografie. Dacă nu s-a realizat reperarea (tumoră de dimensiuni mici), se poate face pancreatectomie stîngă (adenomul va fi găsit în piesa operatorie aprox. în 1/2 din cazuri), sau se temporizează intervenția chirurgicală sub tratament cu diazoxid (sulfamidă hiperglicemiantă) pînă cînd tumora, crescînd în dimensiuni, devine decelabilă radiologic.

b.-Sindromul Zollinger-Ellison: este determinat de

secreția unui polipeptid prezentînd proprietățile gastrinei de către o tumoră dezvoltată pe seama celulelor A^1 (sau delta) ale pancreasului endocrin.

Diagnosticul se precizează clinic: ulcere multiple, grave + diaree abundentă + hipersecreție cu hiperaciditate gastrică, la un pacient în general între 20-40 ani. Examenul biologic deosebă creșterea debitului acid bazal peste 15 mEq/A și aciditate bazală peste 100 mEq/l. Explorarea radiologică relevă prezența ulcerelor digestive multiple și a tumorii pancreatice (arteriografie). Certitudinea e adusă de dozarea radioimunologică a gastrinei (uneori, atinge valori de o mie de ori mai mari decît normalul). Anatomopatologic, tumora apare trabeculată; nu se poate aprecia caracterul benign sau malign în absența metastazelor. Diagn. diferențial este al ulcerului.

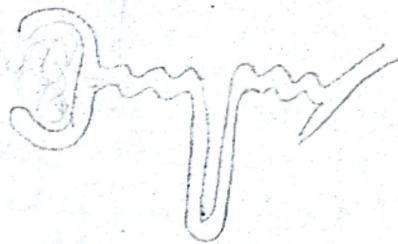
Tratamentul este exclusiv chirurgical, dar nu întotdeauna exereza tumorii determină vindecarea (tumori aberante ? metastaze nedecelabile, dar secretante ? mecanism patogenetic incomplet cunoscut ?) În general se realizează gastrectomie totală + exereza tumorii, sau pancreatectomie stîngă (+ gastrectomie, dacă nu s-a decelat tumora). Uneori, gastrectomia totală poate antrena regresia metastazelor hepatice și pulmonare.

c.-Sindromul Verner-Morrison asociază o diaree rebelă, apoasă, cu hipokaliemie și aclorhidrie, determinată de dezvoltarea unei tumorii pancreatice cu celule A^2 (cu glucagon). S-au descris puține cazuri în literatură. Tratamentul este chirurgical și de substituție.

d.-Alte tumori secretante (poliadenomatoza endocrină - "sd. Wermer" - care asociază tumori multiple ale glandelor endocrine cu tumori insulare beta, alfa₁ etc.; tumorile pancreatice multisecretante - sînt cazuri de excepție).

c.-TUMORI PANCREATICE SECUNDARE.

Se întîlnesc în cazul neoplasmului gastric, hepatic sau al căilor biliare (propagare prin contiguitate) și mai rar, în neoplasmul bronho-pulmonar, renal, melanoame. Sînt adeseori o constatare necropsică (asimptomatice sau determinînd manifestări minore de insuficiență pancreatică).



BOLILE RINICHILUI

GLOMERULOPATIILE PRIMITIVE

Rapel anatomic

Unitatea funcțională a rinichiului este nefronul (1 mil. nefroni pe fiecare rinichi), compus din glomerulul continuat cu tubul contort proximal, ansa Henle, tub contort distal și un canal colector. Glomerulii se găsesc în marea majoritate în cortexul renal.

Glomerulul. Se formează într-o invaginație specializată a tubului contort proximal, capsula Bowman. Același răzduiește un buchet capilar sau floculus, așezat pe o membrană bazală (MB) glomerulară care este continuarea MB tubulare. În felul acesta MB este acoperită intern de celulele endoteliale ale capilarelor, extern de celulele epiteliale ale capsulei Bowman, care înconjoară floculusul.

Floculusul (buketul capilar) provine din divizarea arteriolei aferente în 4-6 ramuri, formând buchetul de anse care apoi reconfuează pentru a da naștere arteriolei eferente. Regiunea în care partea inițială a eferentei se întâlnește cu partea terminală a aferentei poartă numele de pol vascular al glomerulului. La partea opusă se găsește polul urinar al glomerulului, constituit de locul unde capsula Bowman se continuă cu tubul urinar (a cărui prelungire invaginată este).

Fiecare ană capilară se învârtă într-o mișcare heliocoidală în jurul unei axe de susținere membrano-celulară, constituind mezangiul.

Peretele capilar al anelor glomerulului cuprinde trei elemente cu trei ordine de celule:

- a) un endoteliu ale cărui celule corespund unor capi-

MB
lare interpușe între o arteriolă aferentă și una eferentă; celulele endoteliale alcătuiesc intern un aspect ferăstruit și privesc lumenul vascular, iar extern sînt în relație directă cu substanța și celulele mezangiale pe o anumită întindere a conturului, pentru ca în restul conturului să repaozeze pe MB;

b) extern membranei bazale se găsesc celulele epiteliale sau podocite care aparțin capsulei și constituiesc foița viscerală sau internă a acesteia; la nivelul polului vascular această foiță internă se reflectă pentru a forma foița parietală sau externă.

În raport cu MB se distinge: 1. ceea ce este înăuntru MB: - endomembranos sau endocapilar - adică celulele endoteliale; celulele mezangiale și substanța mezangială; 2. ceea ce este în afara MB: - extramembranos sau extracapilar - adică celulele epiteliale.

Leziuni fundamentale în glomerulopatii

Nu pot fi exact precizate decît prin colaborarea examenului în microscopie optică, electronică și în imunofluorescență. Există trei tipuri de modificări:

1. O îngroșare (densificare) a unor structuri, fie a MB capilare, fie a substanței membranoide mezenchimale.

2. O proliferare celulară apreciată topografic în raport cu membrana bazală:

- endocapilară sau endomembranoasă (de partea internă a MB) atingînd celulele mezangiale (sau axiale) și mai rar celulele endoteliale; mai frecvent celulele endoteliale se hipertrofiază, putînd oblitera capilarele;

- extracapilară (extramembranară) situată deci pe partea externă a membranei și afectînd celulele epiteliale; proliferarea epitelială poate lua aspect semilunar, obstruînd total sau parțial spațiul capsular.

3. Prezența de depozite (decelabile în imunofluorescență cu antiseruri):

- fibrinoide (fibrinogen) cel mai des pe versantul extern al MB (pe o semilună epitelială);

- depozite granulare de Ig : pot fi subepiteliale sau/și mezangiale;

- depozite lineare de Ig și de complement, legate în

majoritatea lor de anticorpi antimembrană bazală (și luind aspectul de "fum de țigară").

La aceste leziuni trebuie adăugate alterări exudative comportând infiltrațiile celulare, mai ales PN, care ocupă lumenul capilarelor. Se pot adăuga: eozinofile, monocite, limfocite, globule roșii, plachete.

Aceste leziuni pot afecta:

- I - toți glomerulii: atingere "difuză";
- II - numai unii glomeruli: atingere "focală";
- III - totalitatea unui glomerul: atingere "globală";
- IV - numai o parte din glomerul: afectare "segmentară".

Depozite se mai pot găsi: pe capsula glomerulară, tubi (mai ales proximal) și pe vase.

Elemente care precizează caracterul acut al leziunilor unei glomerulopatii:

- la nivelul glomerulului: proliferare celulară (PN) în ansele capilare, depozite de fibrină sau fibrinoide constituite din Ig și complement;
- la nivel tubular: necroză celulară;
- interstițial: edem, infiltrație de celule inflamatorii: PN, PE, limfocite, monocite.

Leziunile sînt de la început maxime și ating ambii rinichi.

În tabelul XXIV - sînt redată rezumativ leziunile histopatologice elementare din cursul GN primitive.

Tabelul XXIV. - Leziuni histologice elementare ale GN
(după D'Amico și colab.)

PROLIFERARI

- ale celulei glomerulare - endocapilar: - endoteliale
- mezangiale
 - extracapilar: - epiteliale
 - ale celulei extraglomerulare: - polinucleare
- (EXUDATIE)

DEPOZITE

- la nivelul MB - pe versantul extern (subepitelial)
- pe versantul intern (subendotelial)
- la nivelul mezangiului

ALTERĂRI STRUCTURALE ELECTRODENSE ALE MB

- trombi endoluminali, necroză, scleroză, hialinoză.

Aceste diverse leziuni elementare se asociază între ele realizând diferite tipuri de nefropatii glomerulare (tabelul XXIV, XXV). De notat însă următoarele: a)

a) aprecierea calitativă și cantitativă a leziunilor este în parte subiectivă și astfel există un fond de subiectivism în tiparea unei glomerulopatii, mai ales că există și numeroase forme de trecere;

b) cu toate examenele de finețe actuale, etiologia atingerilor glomerulare rămâne în cea mai mare parte necunoscută;

c) nu există corelație între cadrul clinic și tipul histologic; și nici între intensitatea leziunilor histopatologice și manifestările clinice;

d) același agent etiologic poate determina leziuni histologice și deci tipuri de GN diferite (vezi clasificția GN); invers, aceeași leziune histologică elementară poate fi provocată de agenți patologici diferiți acționând izolat sau asociat.

Patogenia glomerulonefritelor primitive (GNP)

Mecanismul imun stă la baza celor mai multe dintre GNP. Două modalități de reacție imunitară par evidente: a) prima este răspunsul unor anticorpi (Ac) împotriva unor antigeni (Ag) circulanți, cu determinarea la nivelul glomerulului a unei maladii de complexe imune (GN prin imunocomplexe); b) producerea de Ac împotriva unor constituenți ai membranei bazale (MB) deveniți autoantigeni (GN cu anticorpi anti-MB).

Ambele mecanisme provoacă o reacție inflamatorie, acută sau cronică, prin intermediul activării de mediatori umorali și celulari. Trebuie de știut însă că cele două mecanisme imunitare pot genera alterări histologice similare, iar pe de altă parte, același mecanism de reacție imună poate duce la leziuni diverse.

A. GN prin complexe imune

Antigenii capabili să determine GN cu complexe imune sînt numeroși: a) exogeni: streptococ beta hemolitic, stafilococ, enterococ, salmonella Tifi, Treponema Pallidum, pneumococ, Plasmodium Malarie și Pl. Falciparum, Candida, Coksackie, virusul oncornă și Epstein-Barr, AgHB; penicilina; aurul, mercurul, proteine heterologe (boala serului); b) endogeni: ADN

(LED), tireoglobulina (tiroidite), IgG, antigeni tumorali, antigeni tubulari (anemia falciformă).

Anticorpii formați sînt IgG, IgM, IgA și au aspect granular în imunofluorescență. Complexele imune circulante se depun în glomeruli, subendotelial, subepitelial sau în mezangiu.

B. GN prin anticorpi antimembrană-bazală

Mecanism mult mai rar (5% dintre GN imune); odată produsă reacția Ag-Ac în MB, inflamația se produce prin mecanisme analoage cu acelea care intervin în GN cu complexe imune circulante. Agenții antigenizanți ai MB pot fi: bacterii, virusuri, substanțe chimice.

C. GN prin imunitate celulară

Nu numai factorii umorali (producerea de Ac), dar și mecanismele imunitare celulare ar putea da GN. Astfel, în GN cu leziuni minime ar exista o perturbare a imunității celulare cu producerea unei clone aberante de limfocite T, care ar elibera limfocine toxice pentru MB, cu creșterea permeabilității acestora la proteine.

Mediatorii leziunilor din glomerulonefrite

Leziunile renale nu reprezintă efectul agresării directe a complexelor imune AgAc în structurile glomerulare, ci sînt urmarea acțiunii unor mediatori activați de către anticorpi și complexe imune, și anume: complementul, polinuclearele, plachetele, factorii plasmatici ai coagulării. Acești diverși factori își intrică acțiunile ducînd finalmente la leziunile inflamatorii diverse din GN imunologice. În fig. 4 este redată schema acțiunii conjugate a acestor factori. În mod foarte rezumativ:

- complementul determină: imunoaderența subepitelială a complexelor imune (acțiune anafilotoxică), permeabilizarea MB capilare prin inducerea eliberării de amine vasoactive din PB și mastocite), acțiune chimiotactică și deci acumulare de polinucleare, acțiune litică directă asupra celulelor și asupra MB; intervenția complementului la nivel glomerular se demonstrează în clinică prin scăderea fracțiunilor serice C₃, C₄;
- polinuclearele (chemate de complement la locul depunerii complexelor imune) lezează structurile glomerulare prin:

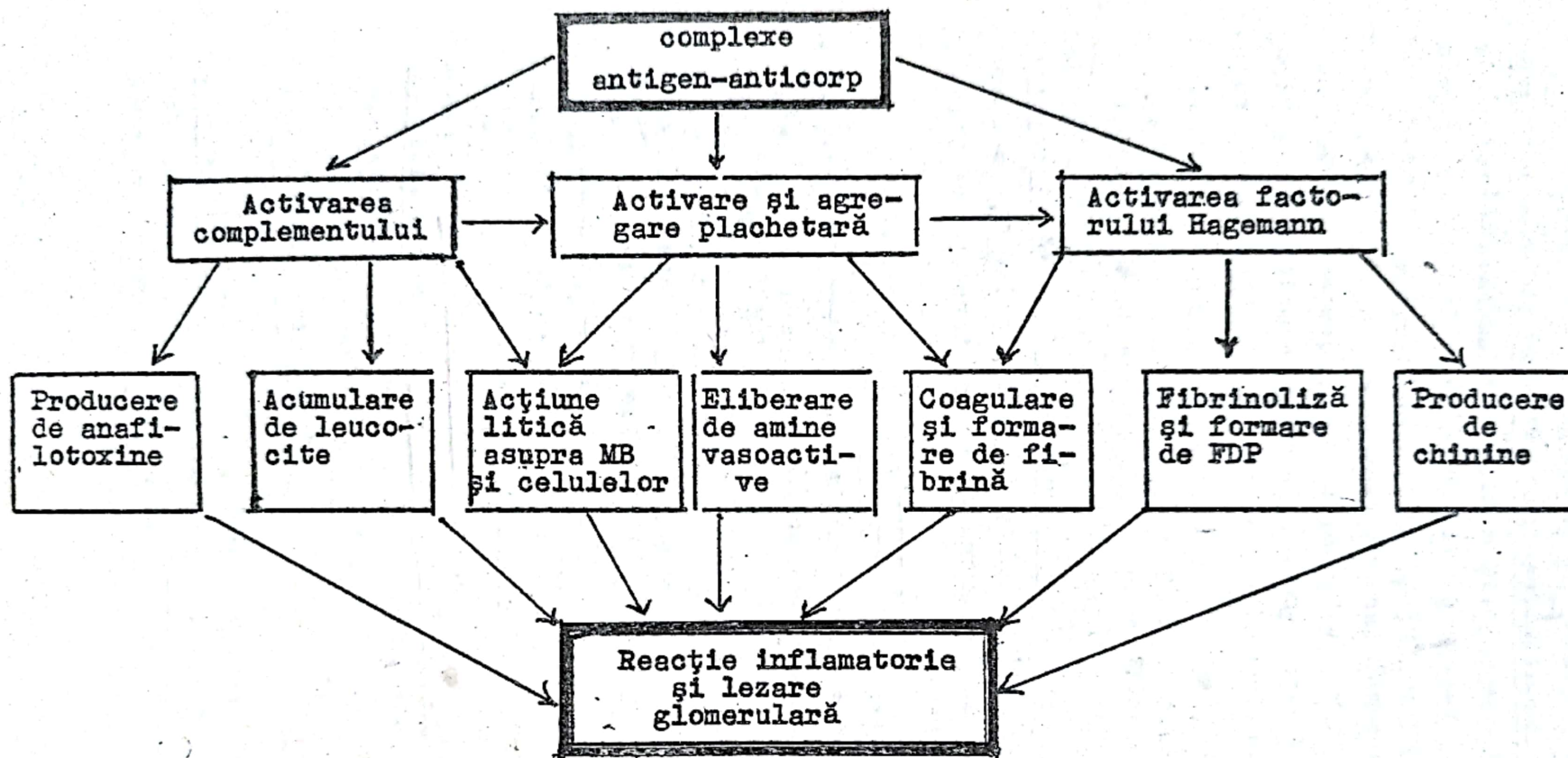


Fig. 4 Reprezentare schematică a mecanismelor mediatoare ale agresiunii
imunologice și interacțiunea lor în glomerulonefrite

acțiune fagică, eliberarea de enzime lizozomiale, care au efect litic puternic și permeabilizează MB;

- plachetele: complexe AgAc activează plachetele, care au receptori pentru Ig și pentru complement; se produce agregarea plachetară cu eliberare de numeroase substanțe, permițând depunerea complexelor imune, proliferarea celulelor endoteliale, permeabilizarea MB etc.;

- coagularea, inițiată de activarea factorului Hagemann (factorul de contact), datorită denudării suprafeței subendoteliale a MB, determină între altele, depuneri fibrinoide intracapilare (CIVD) care duc la proliferarea de celule endoteliale, mezangiale și epiteliale; trombina și tromboplastina pot singure să determine toate modificările morfologice ale GN.

Tabelul XXV. -

Clasificarea anatomoclinică a
glomerulonefritelor

(cu specificarea leziunilor elementare)
(după Cameron)

1. GN proliferativo-exudativă difuză post-infectioasă: proliferare endocapilară (endotelială, mezangială), infiltrație cu PN (exudație), depozite pe versantul extern al MB (subepitelial) (Planșa II, fig. 5, p. 530).

2. GN proliferativă difuză extracapilară idiopatică (rapid progresivă): proliferare celulară predominant extracapilară (epitelială); se adaugă proliferare celulară endotelială și mezangială + alterări structurale ale MB (trombi și necroză) (Planșa II, fig. 6, p. 530).

3. GN proliferativă focală cu depozite mezangiale predominant IgA (maladia Berger): proliferare celulară mezangială și depozite mezangiale (+ scleroză a MB) (Pl. II, fig. 7, p. 530).

4. GN cu leziuni minime: discretă proliferare celulară mezangială.

5. Glomeruloscleroză focală: hialinoză a MB (+ proliferare celulară mezangială și trombi endoluminali ai MB).

6. GN membranoasă: depozite pe versantul extern (subepitelial) al MB (Planșa I, fig. 2, p. 529).

7. GN membranoproliferativă cu depozite subendoteliale

(inclusiv varianta lobulară): predomină proliferarea celulară endocapilară mezangială și depozitele pe versantul intern (subendotelial) al MB (se adaugă: proliferare endotelială, epitelială, exudație cu polinucleare și depozite subendoteliale). (Pl. I, fig. 3, p.529).

8. GN membranoproliferativă cu alterarea structurală a MB (depozite dense): alterare electrodensă a MB (se adaugă: scleroză a MB, proliferare celulară mezangială și depozite subendoteliale) (Planga II, fig.4, p.530).

Sindroame clinico-biologice ale
glomerulonefritelor primitive

Expresiile clinico-biologice foarte variate ale GN primitive (și secundare) pot fi reduse schematic la câteva sindroame principale (D'Amicis și colab.):

1. Sindromul nefritic acut (semn predominant hematuria, debut acut);
2. Sindromul nefrotic (triada: proteinurie, hipoproteinemie, edem);
3. Anomalii urinare (proteinurie și/sau hematurie) izolate;
4. Insuficiența renală (de obicei cronică progresivă, uneori cu debut acut).

Repartiția acestor sindroame clinico-biologice de GN primitive (definite histologic și imunologic) este următoarea: (tabelul XXVI)

Tabelul XXVI. - Sindroame clinice mai frecvente în
diversele tipuri de GNP

SINDROAME CLINICE ÎN GLOMERULONEFRITELE PRIMITIVE

- | | |
|---|---|
| 1. <u>Sd. Nefritic acut</u> | a) GN proliferativă difuză endocapilară; b) GN prolif. difuză endo- și extracapilară; c) Glomeruloscleroză în focare; d) GN membranoproliferativă; e) GN proliferativă focală și segmentară |
| 2. <u>Sd. Nefrotic</u> | a) GN cu leziuni minime; b) GN extramembranoasă pură; c) Glomeruloscleroză în focare; d) GN membranoproliferativă. |
| 3. Hematurie și/sau proteinurie persistente | Toate varietățile histologice de GN. |
-

Repetăm însă faptul subliniat de toată literatura actuală, că aceste asocieri clinico-biologice rămân totuși preferențiale, dar nici într-un caz constante, astfel că tabelul de mai sus are doar o valoare orientativă.

SINDROMUL NEFRITIC ACUT

Este absolut incorect a se identifica conceptual sindromul nefritic acut și GN proliferativă acută poststreptococică (D'Amico și colab.)

Sindromul nefritic acut (SNA) are debut acut în plină sănătate și se caracterizează prin:

1. Hematurie macroscopică + proteinurie, cilindrurie + oligurie.
2. Edem nefritic (retenția hidroelectrolitică).
3. Hipertensiune arterială (cu sau fără decompensare cardiacă stângă, și/sau encefalopatie).
4. Hiperazotemie (deficit funcțional renal).

Când toate 4 semne sînt prezente, SNA este complet. Frecvent însă SNA poate fi incomplet, mergînd pînă la prezența numai a unei macrohematurii izolate.

Orientativ, aspectul sindromului nefritic acut, se manifestă în diversele tipuri histologice specificate în tabelul XXVI - astfel:

(A.) Apariția unui SNA complet la 10-15 zile după un episod acut al căilor aeriene superioare prin streptococ beta-hemolitic; este vorba, morfologic, de o GN proliferativă difuză mezangială și endotelială, eventual cu o componentă exudativă. Afecțiunea se poate vindeca complet sau poate persista mai multe luni o microhematurie sau proteinurie moderată.

(B.) Într-un număr redus de cazuri, în general la bolnavii fără antecedente streptococice imediate, evoluția este severă: oligoanuria persistă concomitent cu accentuarea insuficienței renale (agravarea uremiei): echivalentul histologic este GN difuză cu predominanță proliferărilor (semilunare) epiteliale.

(C.) Macrohematurie cu debut analog variantei precedente asociată cu proteinurie semnificativă și cilindrurie, IR ușoară sau medie, HTA, dar cu ASLO normal. Evoluția se face uneori spre sindrom nefrotic, și în orice caz spre IRC. Un astfel

de SNA poate constitui modul de debut a cel puțin două variante de GN cronică: glomeruloscleroza în focare și GN membranoproliferativă.

(D) Macrohematurie apărută după un episod inflamator al căilor aeriene superioare sau după un efort fizic important care nu se însoțește de proteinurie (și/sau cilindrurie) importantă, nici de oligurie, HTA și hiperazotemie: GN proliferativă în focare și segmentară. Anamneza atentă va descoperi și alte pusee hematurice similare, iar evoluția ulterioară este caracterizată numai printr-o microhematurie moderată și inconstantă pe fondul căreia apar crize de hematurie macroscopică.

E. Un SNA complet (vezi punctul A mai sus) poate constitui modul de debut în numeroase glomerulopatii secundare: LED, sindromul Schönlein-Henoch, periarterita nodoasă, sindromul Goodpasture, granulomatoza Wegener. Echivalentul histologic este cel de GN proliferativă în focare și segmentară intra și extracapilară, la care se pot adăuga semne de vasculită.

2. SINDROMUL NEFROTIC

Este alcătuit din triada:

- I - proteinurie masivă (peste 3,5 g/24 ore), prin creșterea permeabilității peretelui capilar;
- II - hipoproteinemie, consecutivă pierderii urinare de proteine;
- III - edeme, (de obicei mari, albe, moi, generalizate), consecutive reducerii presiunii coloidosmotice a plasmei prin hipoproteinemie; edemele pot fi variabile ca intensitate: de la foarte importante, cuprinzând și transudate în seroase, până la discrete.

La aceste trei semne se adaugă două semne umorale majore:

- IV - un tip particular de alterare electroforetică a proteinelor plasmatice: hipoalbuminemie și hipogamaglobulinemie, hiper-alfa-2 și hiperbetaglobulinemie, alfa-1 globulina rămânând normală;
- V - creșterea serică a colesterolului total, a triglice-

ridelor, fosfolipidelor și a lipoproteinelor cu densitate scăzută.

Există în general un raport invers extrem de semnificativ între creșterea colesterolului (și trigliceridelor) și concentrația serică a albuminelor, ceea ce demonstrează importanța presiunii coloidosmotice în geneza hiperlipidemiei.

În sindromul nefrotic mai găsim:

- lipidurie: prezența de corpi lipidici birefringenți în urină (conțin esteri de colesterol) și/sau cilindri lipidici (corpi lipidici ovali);

- hipercoagulabilitate, prin concentrare plasmatică de fibrinogen, factorii V, VII, VIII și X, putând duce la tromboze ale venelor renale;

- susceptibilitate crescută la infecții, datorită hipogamaglobulinemiei consecutive pierderilor urinare.

3. Anomalii urinare izolate ca expresie oligosimptomatică a glomerulonefritelor primitive.

Precum s-a amintit, toate formele de GNP pot să nu se exteriorizeze pe o lungă perioadă decât numai printr-o hematurie microscopică și/sau o proteinurie variabilă, care pot fi intermitente sau persistente. Două tipuri de GN se exprimă predominant oligosimptomatic: GN proliferativă difuză postinfecțioasă cu debut insidios sau GN proliferativă în focare cu depozite mezangiale de IgA.

În aceste GN găsim în antecedente macrohematurii episodice, iar ulterior pot apare episoade macrohematurice similare care apoi se atenuează până la vindecare: este ceea ce s-a numit "hematuria recurentă benignă".

4. Alte examene biologice de completare în diagnosticul glomerulonefritelor.

a) Complementemia. Frațiunile C_3 și frecvent C_4 sunt scăzute în primele 6-8 săptămâni de la debutul GN proliferative difuze postinfecțioase și în GN membranoproliferativă cu depozite subendoteliale; numai C_3 este scăzut în primele 6-8 săptămâni în GNMP cu alterare a structurii MB.

b) Sedimentul urinar. Hematuria și cilindriuria lipsesc în sd. nefrotic din GN cu leziuni minime, dar sînt prezente

în toate celelalte GN cu sindrom nefrotic. Dispariția cilindru-
druriei hialinogranulare este semn de evoluție favorabilă a
unui sd. nefrotic acut; persistența indică o GN proliferati-
vă difuză. O microhematurie izolată și de lungă durată, orien-
tează spre o GN proliferativă în focare cu depozite mezangi-
ale de IgA, mai ales dacă survin și pusee intermitente de
macrohematurie.

c) În orice GN se vor căuta: titrul ASLO, celule LE,
factorii antinucleari, VSH (ultimele trei examene pentru di-
agnosticul de LED); cercetarea produsilor de degradare ai fi-
brinei (FDP) în urină, ale căror valori sînt proporționale cu
activitatea nefropatiei, cu existența și persistența de de-
pozite intrarenale de fibrinogen și cu eficiența tratamente-
lor administrate

Tratamentul glomerulonefritelor primitive

A. Principii de tratament în Sindromul Nefritic Acut

1. Repausul la pat este necesar într-un SNA numai în fa-
za inițială cînd există HTA, edeme și hiperazotemie. Astăzi
se consideră inutilă prelungirea săptămîni și luni a repaosu-
lui absolut.

2. Restricțiile dietetice în SNA se vor limita numai
cît timp este util, astfel: reducerea aportului [sodat] în tim-
pul fazei de retenție hidrică cu oligurie și pentru toată pe-
rioda cît persistă HTA; reducerea aportului de [proteine] nu-
mai cît timp există o hiperazotemie gravă. În absența unei
HTA sau a unei [uremii] importante dieta în SNA va fi liberă și
bogată în proteine.

3. Tratamentul antiinfecțios cu [penicilină] în faza acu-
tă și profilactic în convalescență se va face numai în GN
postinfecțioasă poststreptococică, în scopul evitării recidi-
velor și al evitării transmiterii infecției.

Amigdalectomia sau ablația unui alt focar infecțios,
este justificată numai în GN proliferativă acută postinfecți-
oasă, dar nici într-un caz în faza acută, ci numai la distan-
ță de episodul acut și numai dacă eradicarea este indicată
prin ea însăși, independent de procesul renal. Amigdalectomia
în scopul influențării evoluției ulterioare a GN este o ati-

tudine abuzivă, nejustificată în practică. Amigdalectomia s-a dovedit rareori eficientă în macrohematuria recidivantă. În restul formelor de GN ablația unor focare de infecție nu are nici o îndreptățire biologică și practică.

4. Nu există actualmente nici o justificare logică a medicației "coagulante și/sau capilaroprotectoare" pentru combaterea hematuriei.

5. Diureticele, antihipertensivele, eventual digitalicele sînt necesare în SNA în caz de retenție hidroelectrolitică (și bine înțeles, cît durează sindromul edematos), pentru a evita complicațiile edematoase acute (EPA și encefalopatia hipertensivă).

Dintre diuretice, furosemida (Lasix, Furantral, Lasilix) și acidul etacrinic (Edecrin) au avantajul de a-și păstra efectul saluretic și în prezența unei disfuncții de filtrare glomerulară.

6. Recurgerea la dializă se va face în funcție de parametri biologici și clinici indicați la IRA.

B. Principii terapeutice în sindromul nefrotic

1. Repausul absolut este necesar în faza de plină evoluție. Odată dispărute edemele și eliminat deficitul proteic, bolnavii își vor relua viața pe cît posibil normală.

2. Dieta va fi hiposodată și hiperproteinică, 2 g de proteine pe kg/zi; reducerea, dar nu sub 1 g, se va face numai în caz de deficit de filtrare glomerulară. Restricția proteinică exagerată determină cu timpul deficit nutrițional grav cu accentuarea hipoproteinemiei.

3. Perfuzii de soluții concentrate de albumină săracă în sare (30 g/zi, timp de cîteva zile) pot ajuta la corectarea hipoproteinemiei în sindromul nefrotic.

4. Combaterea retenției hidroelectrolitice se va face cu furosemid și acid etacrinic în doze suficiente. Asocierea unui diuretic care cruță potasiul (spironolactonă, triamteren, amilorid) este utilă, dacă nu există deficit de filtrare, dar este periculoasă în caz de insuficiență renală severă (agravarea unei hiperpotasemii).

C. Tratamentul insuficienței renale cronice (vezi capitolul).

D. Tratamentul "specific" în GN primitive

1. Tentative de a influența formarea complexelor imune.

Au drept scop combaterea mecanismului etiopatogenic care stă la baza leziunilor glomerulare în GN - reacția antigen-anticorp. Trebuie însă de spus că încercările terapeutice de a combate formarea de complexe imune, apoi de a împiedica producerea lor continuă în timp și de a le altera caracteristicile fizico-chimice pentru a evita acțiunea imuno-complexelor asupra rinichiului, rămân încă discutabile sau insuficiente. Terapia imunodepresivă încearcă să reducă intensitatea răspunsului anticorpilor. Ciclofosfamida pare a induce o "toleranță" la antigenul exogen, astfel că riposta anticorpică nu mai are loc și nu se mai formează complexe imune.

2. Posibilități de a interveni asupra mediatorilor inflamației glomerulare (activată de complexe imune):

a) Cromoglicatul disodic (vezi astmul bronșic) are deocamdată numai interes teoretic: blochează eliberarea histaminei din bazofile și mastocite, histamina favorizând depunerea intrarenală a complexelor imune.

b) Heparina și acidul epsilon-amino-caproic au fost recomandate prin acțiunea lor anticomplementară.

c) Corticosteroizii sînt drogul imunodepresor principal (acțiune în GN, vezi mai departe).

d) Dipiridamolul (Persantin), indometacinul, acidul acetilsalicilic influențează adezivitatea și agregabilitatea plachetară.

e) Logic pare și tratamentul anticoagulant larg utilizat de unii autori.

"Falimentul substanțial al tentativelor terapeutice citate" se datorește intricării și intercondiționării reciproce a diversilor stimuli inflamatori glomerulari.

Efectul etiopatogenic teoretic în GN al diverselor medicații încercate este următorul:

Corticosteroizii: stabilizează lizozomii PN și inhibă eliberarea enzimelor; inhibă migrarea PN, diminuează permeabilitatea MB; imunodepresie.

Azatioprina: imunodepresiv, inhibă migrarea PN.

Ciclofosfamida: inhibă proliferarea PN.

Clorambucil: imunodepresie. Indometacina: inhibă migrarea PN, stabilizează lizozomii PN, inhibă fagocitoza, prostaglandinele, agregarea și funcția de "release" ale plachetelor. Heparina: anticoagulant, anticomplementar, antikalikreinic, inhibă migrarea PN. Varfarina: anticoagulant. Dipiridamolul: inhibă agregarea plachetară. Acidul acetilsalicilic: inhibă agregarea plachetară, stabilizează lizozomii și inhibă eliberarea enzimelor, diminuează permeabilitatea MB, inhibă prostaglandinele.

După Școala milaneză, următoarele medicații sînt utile în GN: a) Corticoizii, eventual asociați cu Ciclofosfamida, în GN cu leziuni minime și în glomeruloscleroza în focare, precum și -parțial- în GN membranoasă; b) Indometacina, în absența unor deficite grave de filtrare, este utilă în toate GN cu proteinurie importantă, mai ales la cazurile rezistente la corticoizi (și Ciclofosfamidă); c) Utilizarea unui cocktail cuprinzînd un corticoid, un imunodepresor (Azathioprină sau Ciclofosfamidă), un antiagregant plachetar (Dipiridamol) și un anticoagulant (Heparina) este justificată ca tratament "eroic" în GN proliferativă extracapilară cu debut acut și evoluție rapidă spre uremie.

Nu trebuie uitat riscul diverselor terapii în GN de lungă durată (de a grăbi și agrava IRC).

ENTITATILE ANATOMOCLINICE DE GLOMERULONEFRITE PRIMITIVE

În cele ce urmează, vor fi descrise entitățile anatomic-clinice de GNP delimitate în viziunea concepțiilor actuale. Așa cum rezultă din tabelul XXVII, însiruirea celor 8 forme de GNP este făcută schematic după criteriul complexității crescînde a leziunilor histologice (exceptînd boala Berger de la #VIII). Astfel: a. La primele 5 forme de GNP (grupul #I-V), ale căror leziuni sînt axate pe mezangiu, se observă: 1. o agravare crescîndă a leziunilor histopatologice și, paralel, o agravare crescîndă și mai netă a tabloului clinic și evolutiv: se pleacă de la sindro-

Tabelul XXVII. - GN grupate clinico-evolutiv

| Tip de GN | Histologic (Plangele I și II) | Expresie clinico- biologică |
|---|---|---|
| I. GN cu leziuni minime | Discreetă prolif. cel. mezangială | Sindrom nefrotic (SN) pur |
| II. Glome- ruloscle- roză în focare | Hialinoză a MB cu pro- liferare cel. mezan- gială | SN (2/3 din cazuri) hematurie macroscop ică (1/3) |
| III. GN (extra) membra- noasă | Ingroșare difuză a MB cu depozite imune pe versantul <u>extern</u> al MB | SN impur |
| IV. GN membra- no pro- lifera- tivă cu depozite imune | Ingroșare difuză a MB cu depozite imune pe versantul <u>intern</u> al MB | SN impur (2/3) GNA (1/3) |
| V. GNMP electro- densă | Alterare biochimică a MB prin depozite dense și nu imune | SN impur (1/3) GNA (2/3) |
| VI. GN prolif. difuză endocapi- lar post- infecțioa- să | Proliferare endoteli- ală, mezangială + exudație | Sindrom de GNA complet, cu evo- luție <u>benignă</u> |
| VII. GN prolif. difuză extraca- pilară | Proliferare predomi- nantă de semilune epiteliale | Sindrom de GNA complet, cu evo- luție <u>malignă</u> |
| VIII. GN prolif. în focare cu depozite IgA (boala Berger) | Prolif. cel. mezangi- ale cu depozite de IgA + scleroza MB | Hematurie macros- copică recurentă (intrainfecțioasă) |

↑
agravare crescândă

↓
agravare

PLANȘA I

(după Encycl.Med.-Chir.,
nr. 18052)

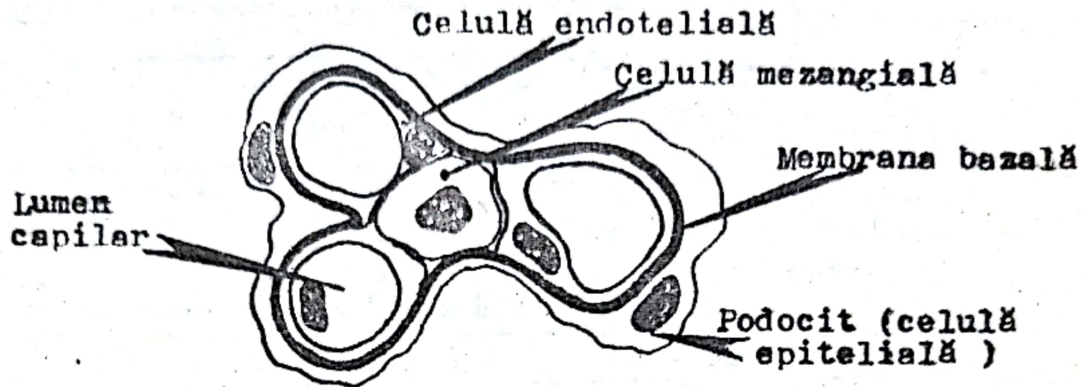


Fig.nr.1: schema glomerulului normal

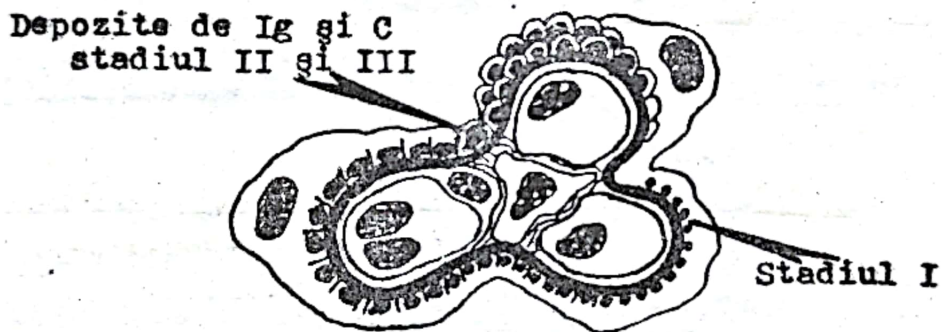


Fig.nr.2: GN(extra)membranoasă

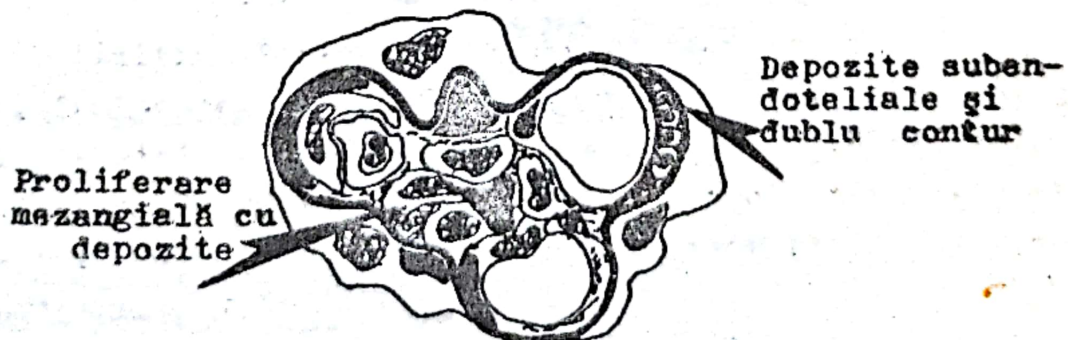


Fig.nr.3: GN membrano-proliferativă cu depozite imune

PLANȘA II

(după Encycl.Méd.-Chir.,
nr.18052)

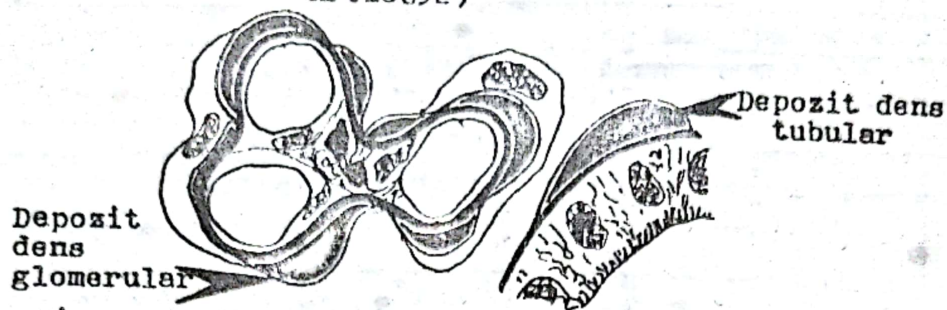


Fig.nr.4: GN cu depozite dense ("electro-densă")

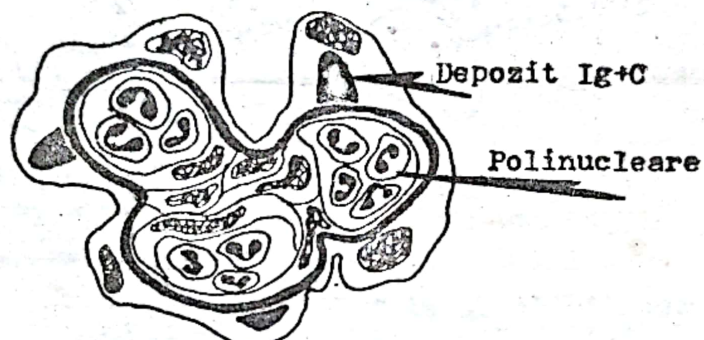


Fig.nr.5: GN proliferativă difuză endocapilară postinf.

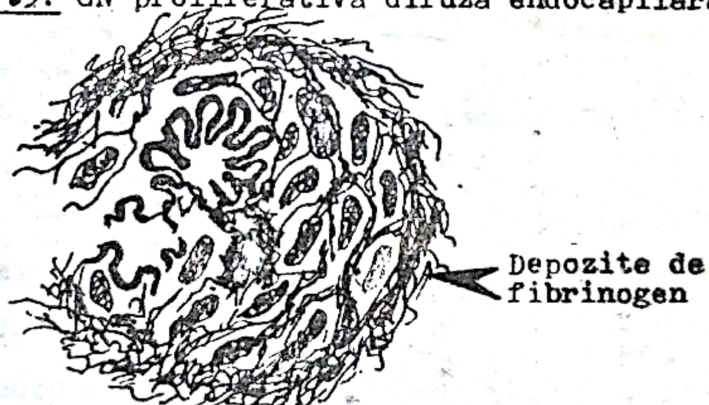


Fig.nr.6: GN proliferativă difuză extracapilară

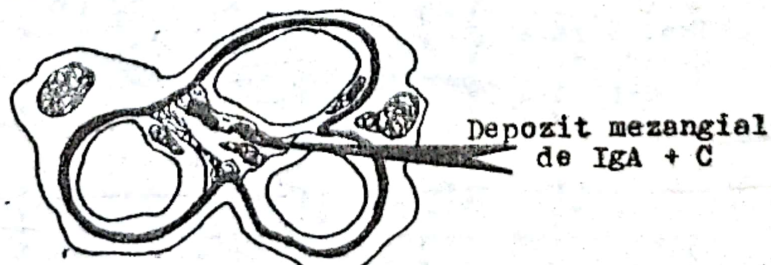


Fig.nr.7: GN mezangială cu depozite de IgA

mul nefrotic pur din GN cu leziuni minime -care se vindecă spontan în 60% din cazuri și răspunde la corticoizi în 85% din cazuri, se trece apoi progresiv la SN impur (#III-IV-V), pentru a sfîrși cu predominanța sindromului nefritic acut, - avînd evoluție severă, spre insuficiență renală terminală, - în GN membrano-proliferativă cu depozite dense în MB (#V).

b). Urmează grupul celor două GN proliferative difuze cu leziuni complexe (#VI și VII), dar avînd evoluție clinică și prognostic diametral opuse: GN proliferativă endocapilară poststreptococică cu evoluție benignă și GN proliferativă extracapilară, avînd evoluție particular de malignă, gravitatea fiind semnată de semilune epiteliale care sufocă glomerulii;

c). În fine, clasificată separat, se află GN proliferativă în focare cu depozite IgA (boala Berger), care comportă tot leziuni mezangiale, dar cu depozite imune de un tip special -IgA- și care este monosimptomatică și prezintă o evoluție clinică particulară: hematurie recurentă, intra-infecțioasă.

NB: de observat că în clasificarea Cameron (tabelul XXV. -), cele 5 GN mezangiale (#I-V) sînt clasificate la urmă, după cele două tipuri de GN difuze (#VI-VII), și boala Berger.

I. GLOMERULONEFRITE CU LEZIUNI MINIME (GNLM)

(NEFROZA LIPOIDICA)

Cadru nosologic. GNLM sau nefroza lipoidică pură se deosebește de toate celelalte GN prin faptul că nu se găsesc leziuni la microscopul optic, ci doar la microscopia electronică apare leziunea caracteristică:

fuziunea pedicelilor celulelor epiteliale.

Etiopatogenie necunoscută. S-a presupus recent, existența unei clone aberante de limfocit T, ale cărui limfokine ar leza MB.

Nu prezintă depozite de complexe imune sau de complement la imunofluorescență, dar răspunsul la cortizon și ciclofosamidă este un argument în favoarea originii imunologice. Este mai frecventă la copil (70-80% din sd. nefrotice). La adult constituie numai 20-30% dintre sindroamele nefrotice.

Clinic GNLM se exprimă fie prin sindrom nefrotic complet, fie printr-o proteinurie izolată. În cadrul sd. nefrotic, proteinuria poate atinge valori foarte mari (până la 50-60 g/l) cu creșterea densității urinare (1040) iar colesterolul poate atinge 8 g%. O microhematurie tranzitorie poate apare, de asemenea o ușoară hiperazotemie, în faza inițială.

Diagnostic diferențial: asocierea tipică a semnelor: proteinurie masivă (și selectivă), hipoproteinemie, constelația electroforetică caracteristică (vezi p. 522), hiperlipemie cu hipercolesterolemie permit eliminarea altor afecțiuni ca: edeme de diverse origini (cardiace, hepatice, de foame), amiloidoză (biopsie rectală sau renală), glomeruloscleroza diabetică (diabet de lungă durată, retinopatie). Diferențierea de glomeruloscleroză în focare și GN membranosa necesită microscopie electronică și imunofluorescență.

Evoluție. În general favorabilă în caz de tratament cortizonic instituit la timp și corespunzător condus (peste 80% vindecări). Există de asemenea vindecări spontane frecvente (60% după aproximativ 2 ani), tratamentul cortizonic accelerând remisiunea și evitând recidiva. În 15-20% din cazuri evoluție către IRC.

Tratament. Așa cum am mai arătat, tratamentul sindromului nefrotic constă din repaos în faza evolutivă, dietă hiposodată și hiperproteinică, corectarea retenției hidroelectrolitice, eventual câteva zile, perfuzii cu soluții de albumină săracă în sare (p. 525).

La aceste măsuri terapeutice se adaugă ⁵tratament "imunosupresor" cu corticoizi și/sau ciclofosamidă. Există numeroase scheme. Școala milaneză utilizează următorul proto-

col, verificat și de noi:

I. Prednison (PDN), 1-1,5 mg/kg/zi până la două săptămâni după dispariția proteinuriei și în orice caz, cel puțin timp de o lună; apoi PDN se reduce cu 5 mg la 5 zile până la 10-15 mg/zi (sau 20-40 mg din 2 în 2 zile) timp de 3 luni. În cazul când în cursul tratamentului apare o recidivă a proteinuriei, se revine la doza inițială până la dispariția proteinuriei și apoi se reia doza de întreținere.

II. În caz de recidive frecvente a unei proteinurii corticosensibile se va relua PDN ca mai sus, asociat cu Ciclofosfamidă: 2,5-3 mg/kg/zi, timp de 3-4 luni.

Aceste protocoale se pot aplica în ONLM la toate vîrstele.

Tratamentul diuretic

Se utilizează tiazidicele, furosemidul, acidul etacrinic și spiro lactona, cu preferință pentru ultimele trei droguri.

a) Tiazidicele (clortalidonul, care le este înrudit): sînt eficiente și maniabile, dar produc hipokaliemie. Edemele nefrotice necesită doze mai ridicate decît edemele cardiace: 50-150 mg de hidroclorotiazidă, 200-600 mg clortalidon sau 1-2,5 mg ciclopentiazidă. Se adaugă 2-3 g săruri de K/zi; b) Furosema: mult mai activă, dar acționează doar 4-6 ore. Nu diminuează filtrarea glomerulară (ca precedentele) și chiar crește fluxul sanghin renal. Este eficientă chiar cînd filtrarea glomerulară este foarte scăzută (6-10 ml/min). Se preferă în caz de azotemie. Posologia: 40-80 mg x 3 prize/zi; c) Acidul etacrinic: 50 mg per os, de mai multe ori pe zi, după răspuns; d) Spiro nolactonă: diminuează reabsorbția apei și Na, și secreția K. Relativ puțin diuretică cînd este administrată singură, întărește acțiunea tiazidicelor, furosemidei și acidului etacrinic; acest sinergism se explică prin suprimarea consecințelor create de hiperaldosteronismul secundar provocat de dozele mari de diuretice convenționale. Doza zilnică: 100-150 mg.

Conduita tratamentului diuretic depinde de gradul retenției hidrosodate.

În prezența edemelor masive, se asociază 200-300 mg furosemid + 150 mg Spiro nolactonă.

Se controlează atent K^+ sanghin mai ales când funcțiile renale sînt precare; dacă apare hiperkaliemie, se renunță la spironolactonă și se administrează în plus o rășină de Ca.

Un tratament diuretic energic poate antrena hiponatremie; în acest caz, la salidiuretice se adaugă 12-24 mg triamcinolon, chiar în cazurile refractare la cortizon, acesta stimulînd diureza apoasă și normalizînd Na^+ sanghin.

II. GLOMERULOSCLEROZA ÎN FOCARE (GSF)

(Hialinoza în focare și segmentară)

Cadru nosologic:

a) histologic: hialinoză, progresivă, neregulată, în focare și segmentară, mai ales a glomerulilor juxtamedulari, fără proliferare celulară;

b) clinic: proteinurie dozabilă, variabilă, dar uneori un sindrom nefrotic intens; în 50-90% din cazuri hematurie microscopică;

c) imunofluorescență: depozite de IgM și C_3 numai pe leziunile glomerulare segmentare. Totuși natura imunologică a GSF nu este perfect demonstrată. Etiologie necunoscută.

Constituie 10% din totalitatea GNP la copil și adult.

Diagnostic diferențial se face cu GNLM (p. 531), cu GN proliferativă în focare (p. 544).

Evoluție: vindecare (25%) prin corticoterapie sau remisiune parțială sau evoluție variabilă în timp (4-6 ani în medie), cu IRC terminală.

Tratament. Există forme reversibile și forme maligne irversibile la corticoterapie. La toate cazurile însă se va ține protocolul terapeutic: PDN + ciclofosfamidă specificat la GNLM (p. 536). Ciclofosfamida poate fi înlocuită cu Azatioprină.

III. GLOMERULONEFRITA MEMBRANOASĂ (GNM)

(GN epimembranoasă, GN extramembranoasă)

Cadru nosologic. Afecțiune imunologică, GNM se caracterizează morfologic printr-o îngroșare difuză a membranei bazale a capilarelor glomerulare, prin prezența de depozite de imuno-

complexe de IgG și C₃ pe versantul extern, epitelial, al MB (în absența de proliferări celulare). Leziunea este difuză și generalizată. Se manifestă de cele mai multe ori printr-un sindrom nefrotic impur (Planga I, Fig. 2, p.529).

Determină la adult 10% dintre GN primitive și 20% dintre sindroamele nefrotice primitive și preferă sexul masculin.

Fiziopatologic, leziunile sînt analoage celor din boala serică cronică și corespund prototipului de GN cronică cu complexe imune AgAc circulante.

Etiologie. GNM este idiopatică în 60-80% din cazuri. În 20-40% se poate găsi: a) fie un antigen endogen: ADN în LED, Ag neoplazici în boala Hodgkin sau carcinom bronșic ori al colonului; b) fie un Ag exogen de natură bacteriană (endocardita Osler, lues), virală (hepatita B, mononucleoză), parazitară (malaria), toxică (Hg, Bi), medicamentoasă (aur, penicilamină, trimetadion). GNM secundare au în general un prognostic bun, în caz de suprimare a stimulării antigenice.

Aspect clinic și biologic: a) GNM se exprimă în mod esențial ca un sindrom nefrotic impur, adică asociat cu o hematurie microscopică; b) mai rar se poate traduce numai printr-o proteinurie permanentă însoțită de hematurie microscopică; c) sau ca o proteinurie permanentă strict izolată.

Evoluție, prognostic. Este sindromul nefrotic cel mai puțin evolutiv, avînd rare ori prognosticul grav din alte forme anatomoclinice. Se ajunge la remisiuni parțiale sau complete după ani de evoluție. Numai în 10-30% din cazuri la adult apare o IR imprevizibilă, deseori terminală, după 7-15 ani de evoluție. HTA survine în 30-60% din cazuri, în medie după 7 ani. Tromboza renală este o posibilitate evolutivă severă.

Diagnostic diferențial. Se face cu GNLM pe baza absenței de leziuni subepiteliale în GNLM, iar examenul în imunofluorescență este negativ. Identificarea de celule LE și de anticorpi antiADN diferențiază GN primitivă de GNM din cursul LED.

Tratament. Avînd în vedere imprevizibilitatea evoluției, frecvența remisiunilor spontane tranzitorii sau definitive, este dificil de a se aprecia eficiența diverselor tratamente.

Se încearcă: a) un antiinflamator (indometacin) ca anti-proteinuric de lungă durată; b) un imunodepresor (cloramino-

fen, ciclofosfamidă, azatioprină) în cure de 2-15 luni; c) corticoterapie (mai ales în forme severe cu proteinurie masivă și sindrom nefrotic), în cure de 6 săptămâni-40 de luni, în medie 8 luni. Se poate aplica protocolul terapeutic cu PDN și ciclofosfamidă indicat în GNLM. Dacă în 6-12 săptămâni tratamentul a rămas fără rezultat, se va renunța și ne vom limita la tratamentul general (diuretic și dietetic).

Excepțional, în caz de eșec al tratamentului medical și persistența unei proteinurii severe, se poate recurge la bi-nefrectomie sau embolizare arterială, urmate de hemodialize cronice.

IV. GLOMERULONEFRITA MEMBRANOPROLIFERATIVA

CU DEPOZITE SUBENDOTELIALE

(GN mezangio-capilară, GNC hipocomplementară)

Cadru nosologic. GNMP se caracterizează morfologic prin proliferare mezangială difuză și îngroșare a peretelui capilarelor glomerulare. Există două forme diferite morfologic, imunologic și clinic: GNM cu depozite subendoteliale și GNM cu depozite dense, în care îngroșarea peretelui capilar se datorește unei alterări biochimice a structurii membranei bazale (Planga I, fig. 3, p. 529).

GNM cu depozite subendoteliale constituie 20% din toate GN primitive cu repartiție egală pe cele două sexe.

Histopatologic GNM cu depozite subendoteliale comportă: a) o proliferare a celulelor axiale mezangiale care tind să dubleze peretele capilar (aspect de "dublu contur" sau "în clește de rac"), datorită alunecării citoplasmei unei celule mezangiale între celula endotelială și membrana bazală; b) depozite subendoteliale (între membrană și endoteliu) difuze de C₃ (C₃ nephritic factor), izolate sau, în 50% din cazuri, asociate cu IgG, IgM, C₄ și C_{1q}.

Glomerulonefrita lobulară constituie un caz particular al GNMP, în care acumularea foarte importantă de substanță fundamentală în mezangiu determină o asemenea îngroșare a anseilor capilare, încât glomerulul capătă un aspect lobulat.

Etiologie. GNMP este idiopatică. Foarte rar poate fi secundară: infecție cu antigen HB, endocardită bacteriană,

infecție cu stafilococ, streptococ, LED, paludism.

Fiziopatologie. Recent, s-a afirmat că GNMP este o maladie prin complexe imune circulante. S-a găsit și un deficit al limfocitelor T. Formele idiopatice se însoțesc de activarea căii alterne a complementului (diminuarea numai a fracțiunii C_3). Formele secundare se însoțesc de activarea căii normale a complementului (diminuarea fracțiunilor C_3 , C_4 , C_{1q}).

Aspect clinic și biologic. GNMP se poate manifesta: a) fie ca un sindrom nefrotic impur (cu hematurie); b) fie printr-un sindrom de GN acută; c) fie printr-o proteinurie asociată cu hematurie macroscopică; forma nefrotică este cea mai frecventă. Afecțiune cronică cu debut rareori identificabil. Anemia este deosebit de marcată.

Evoluția este progresivă și severă cu apariția IRC terminale în 50% din cazuri în interval de 5 ani și aproape în toate cazurile după 12-15 ani. Apariția HTA precipită instalarea insuficienței renale. Gravitatea GNMP este datorită faptului că leziunile determină o reducere foarte importantă și progresivă a cîmpului de filtrare glomerulară. Mare parte din cazuri corespund noțiunii clasice de GN subacută evolutivă (mai ales dacă se adaugă semilune proliferative extracapilare).

Diagnostic diferențial

1. GN proliferativă exudativă acută poststreptococică: aici însă depozitele sînt subepiteliale și nu subendoteliale ca în GNMP.

2. GN membranoasă: aici lipsesc depozitele subendoteliale.

3. LED: celule LE, anticorpi antiADN; patognomonic: corpi hemotoxilinofili în microscopie optică la nivelul MB.

4. Pentru excluderea altor glomerulopatii secundare (sclerodermia, gamapatia monoclonală etc) este necesar examenul în microscopie electronică.

Tratament. Există o literatură enormă care dă rezultate terapeutice contradictorii, ineficiente sau chiar agravante: cortizonul și imunodepresoarele, administrate izolat sau asociat. Indometacina administrată timp îndelungat ar ameliora

proteinuria, dar nu și evoluția peiorativă a bolii. Oarecare rezultate ar da asocierea indometacinei cu doze mici de ciclofosamidă. Unii autori publică rezultate parțiale într-un procent de cazuri prin tratament heparinic asociat cu un antiagregant plachetar (dipiridamol - Persantin) și cu ciclofosamidă.

De notat că în GNM recidiva este aproape constantă pe rinichiul transplantat.

V. GLOMERULONEFRITA MEMBRANOPROLIFERATIVĂ CU
ALTERĂRI STRUCTURALE ALE MEMBRANEI BAZALE
(GN cu depozite dense în structura MB)

Cădru nosologic. Este a doua formă, distinctă, de GNMP, deosebită net de forma cu depozite subendoteliale prin faptul că, morfologic, este vorba de o leziune patognomonică: alterare a structurii biochimice a MB și nu acumulare de complexe imune. Imunologic, hipocomplementemia se datorește exclusiv unei activări a căii interne a fracțiunii C_3 . Clinic, se asociază în mod caracteristic cu lipodistrofie parțială (Pl. II, Fig. 4, 530) Este rară (2% din GNC), apare la copil.

Histologic: leziuni proliferative mezangiale și parietale (membranoase) însoțite de depozite granulare dense de C_3 în lamina densa din grosimea MB, conferind acesteia un aspect foarte particular "în panglică".

Etiopatogenie. Este necunoscută.

Hipocomplementemia determină o insuficientă eliminare a complexelor imune din SRH (insuficiență de opsonizare) și inducerea glomerulonefritei.

Este probabil ca alterarea complementului să fie răspunzătoare de o activare celulară anormală, ceea ce duce la o MB cu structură patologică.

Aspect clinic și biologic. Boala se manifestă fie ca un sindrom nefrotic impur (1/3 din cazuri), fie ca un sindrom de GNA, fie ca o proteinurie descoperită întâmplător, de obicei asociată cu hematurie și cilindrurie. În 30-50% din cazuri, bolnavii prezintă IRC în momentul descoperirii. Fracțiunea C_3 este scăzută. Deseori boala se descoperă cu ocazia unei infec-

ții respiratorii sau streptococice.

Evoluție-prognostic. Evoluția este variabilă, de la remisiuni spontane, la forme cu episoade frecvente de GNA cu IRC care apare după ani de zile, necesitând hemodialize. Această formă de GNMP este mai gravă decât forma cu depozite subendoteliale, mai ales când se adaugă semilune epiteliale. Recidiva constantă pe rinichiul transplantat sugerează existența unui factor umoral sau sistemic extrarenal, răspunzător de maladie.

Tratament.

Analog GNMP cu depozite subendoteliale.

VI. GLOMERULONEFRITA PROLIFERATIV-EXUDATIVĂ

DIFUZ POSTINFECTIOASĂ (GNPD)

Cadru nosologic. Este singura GN care posedă o entitate anatomoclinică bine definită. Pe de altă parte, pînă de curînd, în epoca în care nu se utiliza biopsia renală, aici se încadra fără discriminare orice sindrom de nefrită acută, indiferent dacă era sau nu prezent streptococul beta-hemolitic.

GNPD sau poststreptococică survine mai ales la copil, dar poate apare la orice vîrstă. Ea asociază tipic toate caracterele unei boli acute cu complexe imune: a) interval liber care separă infecția streptococică de semnele renale; b) atingere glomerulo-nefritică acută: hematurie (+ proteinurie), sindrom edematos, HTA, insuficiență renală acută moderată; c) prăbugirea complementului seric (mai ales C_3) și pozitivitatea frecventă a testelor care detectează complexe imune circulante; d) leziunea histologică: proliferare endocapilară, infiltrare cu polinucleare (exudație), depozite voluminoase, dispersate, mai ales extramembranare, conținînd IgG și C_3 , sub care s-a putut demonstra prezența de antigeni streptococici; e) evoluție favorabilă rapidă spre vindecare fără sechele.

Diagnostic.

Se bazează pe apariția după 5-30 zile de la o angină streptococică, pe un fond de stare febrilă cu cefalee, paloare, dureri lombare, vărsături, - a unui sindrom complet nefritic acut, alcătuit din tetradă:

- edeme palide, moi, moderate, generalizate, vizibile mai ales la față;

- sindrom cardiovascular: HTA moderată, uneori cu complicații grave: astm cardiac, EPA, encefalopatie hipertensivă;

- sindrom urinar: oligurie (cu urini închise), hematurie (peste 100.000 GR/ml urină), proteinurie (1-3 g/24 ore), cilindurie (hematici, granuloși, hialini);

- sindrom de insuficiență renală: hiperazotemie (uree 0,8-1,5 g/l, creatinemie 12-20 mg/l), exprimând afectarea filtrației glomerulare (dar atingerea este de natură funcțională, pentru că ureea urinară este crescută; de asemenea ionograma este normală).

Alte date biologice: hipocomplementemie cvasi-constantă (80-90%); sindrom de retenție hidrosodată cu hemodiluție și natriurie scăzută, traducând un dezechilibru glomerulotubular; sindrom umoral inflamator: VSH, fibrinemie, globuline serice foarte crescute; polinucleoză; creșterea titrului ASIO; uneori CIVD.

Biopsia renală: nu este necesară în această formă, datele clinico-biologice fiind suficiente pentru diagnostic (Pl. II, fig. 5, p. 530).

Diagnostic diferențial. Probleme de diagnostic diferențial sînt puține în GNPD poststreptococică. Unele forme de GN prelungite sau cronice (mai ales GNMP), GN rapid progresivă nestreptococică, GN din colagenoze, din endocardita bacteriană subacută sau din sindromul Schönlein-Henoch se vor elimina fie prin contextul clinico-biologic, fie, mai ales prin biopsie renală. "In pielonefrita acută lipsește HTA, edemele, hematuria (sau este modestă); în schimb găsim leucociturie (pînă la piurie) și bacteriurie." "In nefroangioscleroza malignă predomină HTA cu diastolică ridicată și gravă, afectare viscerală (FO, complicații cardiovasculare, cerebrale, uremie severă)." "In necroza tubulară acută (post-abortum, septicemie) găsim: context anamnestic, hipotensiune, hematuria poate lipsi, edemele lipsesc.

Evoluție. GNPD poststreptococică are evoluție favorabilă, în 10-15 zile simptomatologia regresînd după un episod de poliurie tranzitorie; dispar mai lent pe o perioadă de 3-

6, maxim 12 luni, proteinuria și hematuria microscopică, după care urmează vindecarea fără sechele. La copil, evoluție favorabilă în 80-90% din cazuri; la adult 60-70%.

Forme clinice atipice: a) forme fruste care pot trece neobservate și se vindecă spontan în câteva săptămâni; b) forme cu sindrom nefrotic totdeauna moderat; c) forme fără semne urinare, dar cu sindrom edematos și cardiovascular intens; d) forme debutând cu complicații (la copil): EPA, IC, comă, amauroză, stări convulsive; e) forme anurice: fie o anurie inițială regresând spontan în 2-3 zile, fie o oligoanurie cu evoluție rapidă gravă (formele "maligne clasice").

Forme etiologice. În 60-80% din cazuri, GNA postinfecțioasă este streptococică: streptococul betahemolitic A₁₂, A₄. Rar alți germeni. În ultimul timp a crescut incidența virozelor. Dar oricare ar fi agentul, există formare și eliberare de complexe imune AgAc, care se depun pe capilare, unde declanșează fenomene inflamatorii.

Forme evolutive ale GNA postinfecțioase:

a) Forme cu evoluție cronică: sînt excepționale.

b) Formele rapid progresive (nefrita "malignă" sau GN subacută evolutivă): în câteva săptămâni sau luni se instalează o insuficiență renală gravă asociată cu sindrom nefrotic. Biopsic se găsesc leziuni proliferative a tuturor componentelor glomerulului (GN endo- și extracapilare cu semilune difuze). Un tratament cu heparină, antiinflamatorii și imunodepresoare pot uneori stabiliza GN și apoi evoluția spre IRC.

Aceeași formă, mai puțin gravă, comportă semilune în focare (30-60% din glomeruli). Tipul I (cu semilune în mai puțin de 30% din glomeruli) se însoțește de sindrom nefrotic și evoluează către remisiune parțială cu proteinurie reziduală; tipul II (semilune sub 60% din glomeruli) evoluează cu sindrom nefritic acut și ajunge la IRC pe o perioadă de 15-20 de ani.

Tratamentul GNA poststreptococice.

Precum am mai amintit, majoritatea cazurilor se vindecă spontan. Teoretic tratamentul ar trebui: a) să vindecă sau să prevină accidentele acute; b) să împiedice evoluția către cronicitate (extrem de dificil).

Tratament profilactic: orice infecție streptococică va

fi tratată 20 de zile cu 1 mil. penicilină/zi, de preferat per os.

Tratamentul curativ. Nu există nici o medicație capabilă să influențeze evoluția procesului inflamator, ori rapiditatea vindecării, astfel că scopul terapiei este de a preveni și vindeca complicațiile. Constă din (vezi și p. 524):

1. Repaos 6 săptămâni-12 luni; reluarea activității după 3-5 luni.

2. Dieta: a) reducerea sodiului la 200-300 mg/zi și reducerea lichidelor în caz de edeme; b) reducerea proteinelor în caz de hiperazotemie; c) HTA gravă cu insuficiență cardiacă și edem cerebral: cură de foame și sete 2-3 zile, sau fructe proaspete, ceai, compot la cei care nu suportă această cură, apoi regim Kempner (orez, fructe, zahăr) (vezi p.121); d) forme cu oligoanurie și insuficiență renală accentuată: restricție proteinică severă, lichide 400-500 ml/zi, scoaterea fructelor și legumelor care conțin potasiu, aport caloric din glucide și lipide; e) în forma comună: regim echilibrat cu glucide, lipide, fructe, legume, proteine 1 g/kg/zi.

3. Penicilină 20 zile, 1 mil/24 ore, i.m. sau per os.

4. Asanarea focarelor (vezi p. 524 -)

5. Tratament antiinflamator: indometacin 2-3 mg/kg/zi, 3-6 luni, cu acțiune antiproteinurică (ar evita cronicizarea, după unii autori).

6. Heparină în formele grave, oligoanurice cu evoluție subacută; are acțiune anticomplement și combate CIVD (1-2 mg/kg/24 ore).

8. Imunodepresoare în formele proliferative.

9. Tratamentul complicațiilor:

a) HTA: reserpină, alfametildopă, Clonidină.

b) EPA: Lanatosid C, Furosemid, Raunervil.

c) Edem cerebral acut: sîngerare (500 ml); glucoză 40% 100 ml i.v. + xilină 1% 10 ml + raunervil 1-4 fiole/zi (sau Hipopresol, Clonidină, Diazoxid), luminal 0,10-0,40 g i.m., clorpromazină 25-50 mg x 1-2 i.v.;

d) Insuficiență renală acută: hemodializă (vezi IRA).

Regulă generală: orice bolnav cu GNA necesită o suprave-

ghere regulată și prelungită, clinică și biologică, timp de cel puțin un an: poate apare o recidivă, mai ales hematurică și proteinurică. Aceste două semne pot să persiste sau să re-apară după un an.

VII. GLOMERULONEFRITA PROLIFERATIVĂ EXTRACAPILARĂ

IDIOPATICĂ CU EVOLUTIE RAPIDĂ

(GN idiopatică rapid progresivă. GNI cu semilune epiteliale peste 60% din glomeruli)

Cadru nosologic. GNPEI poate apare în unele GNP (GN proliferativă postinfecțioasă, GN membranoproliferativă) și în unele GN secundare (sd. Goodpasture, boala Schönlein-Henoch, LED) și se caracterizează printr-o marcată prolifera-re extracapilară cu formare de semilune epiteliale segmentare sau circumferențiale, în majoritatea glomerulilor compre-sind flocusul și obliterând spațiul urinar. Se întâlnește în 5% din GN primitive (o formă secundară poate apare postinfecțios: vezi capitolul precedent). Lezional, ar fi de asemenea tipice soluțiile de continuitate de la nivelul MB, prin care fibrina trece în spațiul de filtrare (Planga II, fig. 6, p. 530).

Etiopatogenie. Inductorii proliferărilor epiteliale semilunare ar fi depunerile de fibrină, care sînt constante, demonstrînd un mecanism de CIVD. Inconstant apar depozite granulare de IgG și C₃ și lineare de IgG. Cadrul nosologic al bolii rămîne cel histologic, etiopatogenia fiind neclară. Apare mai ales la vîrste înaintate.

Clinico-biologic, GNPEI se manifestă ca un sindrom nefritic acut complet, de unde confuzia cu GNA poststreptococică, mai ales că poate fi precedată de un episod inflamator acut al căilor aeriene superioare.

Evoluția se face cu oligoanurie rapid instalată și insuficiență renală severă cu evoluție precipitată. Prognosticul este deci grav.

Diagnostic diferențial. Se face cu GNA poststreptococică și cu GNMP idiopatică sau din LED, pe baza normalității constante în plasmă a fracțiunilor complementului și a factorului nefritic. Contextul clinic și biologic permite diferențierea de GN din: PAN, LED, Schönlein-Henoch etc. Uneori

însă numai microscopia electronică poate tranşa diagnosticul.

Tratament. S-au încercat, cu rezultate într-un număr de cazuri: a) corticoizi şi/sau imunodepresoare; b) tratament anticoagulant şi/sau antiagregante plachetare (în ipoteza unui mecanism de CIVD); c) cocktail "eroic" din 4 droguri: PDN (40 mg/m²/zi apoi reducere progresivă la 10-20 mg) + ciclofosfamidă (3 mg/kg/zi) + Heparină s.c. + Persantin (600 mg/zi la adult).

VIII. GLOMERULONEFRITA PROLIFERATIVĂ ÎN FOCARE

ŞI SEGMENTARĂ CU DEPOZITE MEZANGIALE DIFUZE

(Boala lui Berger)

Cadru nosologic. Afecţiunea a fost individualizată prin studiul sistematic în imunofluorescenţă, care găseşte depozite mezangiale de IgA (şi C₃) în toţi glomerulii. Constituie aproximativ 20% din GNC primitive. Apare înainte de 40 de ani, de obicei între 10-30 ani (Planga II, fig. 7, p. 530).

Etiopatogenie. Sediul mezangial şi tipul de Ig ce se depune (IgA) deosebeşte boala Berger de alte GN. IgA este semnificativ crescută în ser în 60% din cazuri, iar complementul este normal. Mecanismul patogenic este necunoscut: este vorba de complexe imune circulante care se depun în mezangiu sau un Ac se leagă de un Ag mezangial?

Clinic, boala Berger se manifestă monosimptomatic: hematurie recidivantă de obicei macroscopică. Diferenţierea diagnostică cu alte afecţiuni hematurice se face pe baza contextului clinic şi biologic. Creşterea IgA seric este un bun criteriu, în absenţa examenului în microscopie electronică. În formele cu microhematurie (20%) se poate asocia o proteiniurie în general de 1-2 g/24 ore, dar poate să se ajungă uneori până la un sindrom nefrotic.

Evoluţie. Macrohematuria recidivează ani de zile, la distanţe de zile sau ani. Poate evolua lent şi târziu (după 20 de ani în 50% din cazuri) către insuficienţă renală. Cazurile cu sindrom nefrotic au evoluţie gravă.

Tratament. Abţinere terapeutică, avînd în vedere îndelungata latenţă şi toleranţă. Corticoizii şi imunodepresive-

le s-au dovedit ineficace. Puseele macrohematurice regresează spontan, astfel că nu vor fi tratate cu "coagulante", gest terapeutic "practicat cu incredibilă frecvență și ingenuitate". Inutile sînt de asemenea antibioticele și amigdalectomia.

SINDROMUL DE GLOMERULONEFRITĂ

HEMATURICĂ RECIDIVANTĂ

Este definit printr-o hematurie recidivantă, de obicei macroscopică - fapt care atrage atenția bolnavului - fie microscopică, astfel că GN este descoperită la un examen fortuit. Reprezintă 15-20% din GN primitive.

Clinic. Se caracterizează prin: a) hematurie macroscopică repetitivă cu durată de 24-72 ore și b) asocierea cu un focar infecțios (rinofaringită, amigdalită, traheobronșită, gastroenterită etc.); hematuria survine de obicei în cursul episodului infecțios (vechea "nefrită în focare"); trei semne negative: absența HTA, a edemelor și a semnelor urologice.

Biologic: cilindri hematici în puseu, uneori microhematurie între puseele macrohematurice, proteinurie absentă sau discretă (0,10-0,50 g/24 ore); funcția renală de obicei strict normală. ASLO și complementul seric normale. Nivelul seric de IgA este crescut în 2/3 din cazuri.

Astfel, în sindromul de GN hematurică recidivantă, Școala franceză încearcă să înglobeze, pentru rațiuni practice, clinice, două din glomerulopatiile amintite: GN proliferativă mezangială în focare și segmentară cu depozite de IgA (boala Berger): evoluția este îndelungată, în medie 10-15 ani, în ciuda cronicității obstinante.

2) - unele cazuri de GN proliferativă extracapilară idiopatică, numită și GN mezangială difuză și globală, comportînd semilune de proliferare celulară epitelială, glomerulare și capsulare, în 10-30% de glomeruli; depozitele conțin aici în general predominant IgG și fibrină, dar și IgA. Evoluția este mai defavorabilă: IRC apare în 7-10 ani;

3) - dar, în unele cazuri de hematurie recurentă nu se găsesc decît leziuni mezangiale minime (creșterea substanței

fundamentale și discretă hiperplazie a celulelor mezangiale).

Diagnostic diferențial. Trebuie eliminate toate hematurii: a) de cauză locală (medicale și chirurgicale) sau b) generală: sindroame hemoragice vasculare (sd. Schönlein-Henoch, sd. Rendu Osler, pur renal), plachetare (boala Werlhof) sau coagulopatii (CIVD, hemofilie); de asemenea hematuria din colagenoze.

De asemenea se vor elimina hematurii recurente benigne familiale în care există context genetic și lipsește apariția intrainfecțioasă a hematuriei.

Tratament: identificarea focarului de infecție și tratarea energetică și promptă cu antibiotice; amigdalectomie numai, dacă există filiație cronologică certă amigdalită-hematurie. Nu se vor prescrie nici restricții dietetice, nici limitarea activității profesionale și fizice. În funcție de tipul leziunii:

- în caz de leziuni mezangiale minime: nici un medicament în administrare sistematică;

- în caz de proliferare mezangială importantă cu proliferare extracapilară și depozite de fibrină: antiinflamatorii;

- dacă la biopsii repetate, proliferarea este evolutivă: antiinflamatorii + imunodepresor;

- în caz de asociere cu leziuni vasculare importante: Persantin; se vor suspenda eventualele anticoncepționale.

CONCLUZII

Până de curând, relativ ușor de individualizat pe bază clinică și biologică, în cadrul clasificării lui Volhard și Fahr, actualmente diagnosticul glomerulopatiilor a devenit deosebit de pretențios și, practic, accesibil numai unor laboratoare cu înaltă dotare. În adevăr, individualizarea GN necesită biopsie renală sistematică și deseori iterativă, microscopie optică, electronică și în imunofluorescență.

Evident, aceste superexaminări permit o mai adecvată urmărire a evoluției și un tratament etiopatogenic mai ținut al GN. Din păcate însă, ultimul țel este în mare parte teoretic. Pe de altă parte, rafinamentul electronic și imunofluorescent lasă un procent de 25% de GN care nu pot fi încadra-

te în nici o casetă clasificativă.

În practică, și la nivelul posibilităților curente de laborator (inclusiv, eventual microscopie optică și unele examene imunologice, cel puțin serice), o sistematizare grosso modo, utilă în clinică poate fi următoarea:

1 - sindromul nefritic acut corespunde cel mai frecvent GNA poststreptococice, care poate fi perfect diagnosticată fără biopsie renală;

2 - sindromul nefrotic pur (fără hematurie sau cu microhematurie tranzitorie) poate fi recunoscut clinic și tratat în bune condițiuni; numai cazurile rezistente la PDN necesită biopsie renală;

3 - sindromul de GN hematurică recidivantă este și el ușor de recunoscut pe baza apariției și repetării intrainfecțioase a macrohematuriei tranzitorii, ca monosimptom; biopsia renală este necesară în caz de absența creșterii semnificative a IgA serice;

4 - dar în GN persistente sau prelungite individualizarea nu este posibilă decât prin biopsie renală (GNM, GNMP, GNPEI); deși aceste cazuri ajung de obicei la IRC și hemodializă, totuși nuanțele morfologice și de imunofluorescență pot permite unele speranțe terapeutice, mai mult sau mai puțin particularizate.

PIELONEFRITELE

Definiție. Pielonefritele (PN) sînt inflamații bacteriene, în focare, nespecifice, care ating întîi interstițiul renal (de aici termenul sinonim de nefrită interstițială) și secundar tubii, vasele și glomerulii. Facultativă este atingerea bazinetului (deși intră în definiția bolii) și a căilor urinare excretorii.

Practic, nu este posibilă o delimitare între o PN și o infecție a căilor urinare; din acest motiv orice infecție urinară trebuie tratată ca o PN (Re_ubi).

Etiologie. PN este cea mai frecventă nefropatie și cea mai frecventă cauză de insuficiență renală. S-a spus despre PN că este "aproape un etern feminin". Există trei virfuri

ale frecvenței maxime: sugar și copii (fete); femei la vîrsta activă; vîrstnici cu tulburări urinare obstructive.
- PN este o complicație tipică a diabetului și sarcinii. Deseori este cauză de HTA. Anticonceptionalele agravează PN sau o condiționează la femeile predispuse la infecții urinare.

Există PN hematogene sau primitive și PN ascendente sau secundare, (denumite și obstructive). Clinic se disting fărme acute și cronice. Dar este deseori dificil de făcut distincție între o PN veritabil acută și un puseu acut într-o PN cronică ignorată.

PIELONEFRITA ACUTA

Diagnostic.

a) Clinic: frisoane, febră înaltă, cefalee, vărsături, dureri lombare uni- sau bilaterale continui cu exacerbări la micțiune, iradiind genital, abdominal, uneori în umăr; loje renale foarte sensibile la palpare; micțiuni frecvente și dureroase.

b) Biologic: leucociturie, pînă la piurie (cu sau fără hematurie și proteinurie), cilindri leucocitari; uroculturi pozitive: peste 100.000 germeni/ml urină; hiperleucocitoză cu neutrofilie; VSH foarte crescut; anemie normocromă precoce; hiperazotemie moderată.

Diagnostic etiologic: a) va preciza germenul (Colibacil, Enterococ, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Stafilococ auriu); b) va evidenția sau exclude o afecțiune urologică predispozantă sau ginecologică.

Evoluție. Depinde de tratament: un tratament inadecvat sau incomplet duce la cronicizare; ineficiența unei terapii corecte indică un factor predispozant sau o anomalie urologică. Unele cazuri rare pot evolua către IRA, pîonefroză sau abces perinefretic.

Vindecare înseamnă: negativare bacteriologică a urinei (verificat prin examene repetate), fără leucocite, fără bacterii, fără proteinurie; absența febrei și leucocitozei; VSH și clearance-ul creatininei normale.

Tratamentul are trei obiective: combateră infecției, eliminarea factorilor predispozanți, tratarea insuficienței

renale eventuale.

a) Tratamentul infecției renale este chimioterapie sau antibiotic în funcție de: a) antibiogramă; b) gravitatea atingerii parenchimatose și natura germenului; c) eficiența clinico-biologică; d) toleranța bolnavului.

1) În principiu, după Școala germană, se vor da doze mari timp de 2-3 săptămâni, de ampicilină (3-4 g/zi), Carbenicilină (în caz de pseudomonas aeruginosa), tetraciclină (1,5-2 g/zi), gentamicină (de elecție contra proteusului) 40-80 mg x 4/zi. Alte medicații: acidul nalidixic (Negram) (cp de 500 mg) 4 g/zi; nitrofurantoin (Furadantin cp de 100 mg) 300-500 mg/zi; penicilină G minimum 10 mil/zi; meticilin (în caz de stafilococ auriu) 4-6 g/zi i.m.; eritromicină (stafilococ auriu) 1-2 g/24 ore; vibramicin 100-200 mg/zi; ^{Biseptol} autorii francezi preferă în ordine: ampicilina, tetraciclinele, cotrimoxazol (3 cp la 8 ore, iar după 48 ore de afebrilitate 2 cp la 12 ore). S-a recomandat asocierea: penicilină G (4 mil. U/zi) + meticilină (4 g/zi), sau meticilină (4 g/zi) + ampicilină (4 g/zi) în caz de germeni gram-negativi foarte rezistenți. Formele grave se vor trata în primele zile parenteral, eventual în perfuzie.

Tratamentul se va începe înainte de a avea rezultatul antibiogramei, cu ampicilină sau eventual o tetraciclină (de ex. vibramicin). Dacă efectul este favorabil, tratamentul va fi continuat 15 zile. În caz de eșec, se alege altă medicație. Durata tratamentului, 15-30-45 zile.

Dacă urinile nu se pot steriliza în 3 săptămâni, se va proceda în continuare ca într-o pielonefrită cronică. În peste 1/3 din cazuri există recidivă.

Eficiența tratamentului se va aprecia cel mai curând 3-4 zile de la întreruperea antibioticului, dar cel mai bine la 10 zile (dispariția germenilor și a leucocituriei). Apoi control lunar timp de 3 luni, apoi la 6 și la 12 luni.

b) Tratamentul factorilor predispozanți: factori urologici, ginecologici, diabet, eliminarea anticoncepționalelor.

c) Tratamentul insuficienței renale

d) În faza acută: antalgice lichide abundente fără restricții în proteine și NaCl.

PIELONEFRITELE CRONICE

(și sclerozele interstițiale)

Este cea mai frecventă nefropatie, fiind găsită în 4-8% din toate autopsiile.

Histopatologic. Macroscopic, cel mai des întâlnim rinichi mici boselați. Microscopic, infiltrație interstițială difuză de tip radiar care duce la distrugerea elementelor nobile (mai ales tubii) și înlocuirea lor cu țesut conjunctiv. Glomerulii, la început strangulați de procesul fibros, ulterior se vor hialiniza. Este tipul "destructiv" al PN cronice. Există și o formă "sclerozantă", mai rară, în care elementele nobile păstrează o integritate relativă, în ciuda unei fibroze interstițiale intense.

Etiologie și patogenie.

a) Infecția: urocultura este pozitivă în 80-90% din cazuri, iar în 50% există mai mult de un agent microbian; germeni cei mai frecvenți: Escherichia Coli, Proteus, pseudomonas, stafilococul auriu, Klebsiella. PNC se poate instala după o PN acută sau se poate dezvolta insidios. În primul caz este vorba de bolnavi netratați suficient. În aceste condiții, plecând de la bacterii, se dezvoltă forme "L" sau protoplaste care, fiind refractare la antibiotice, întrețin infecția indefinit.

Modul de infecție poate fi ascendent ($B/F = 2/1$) sau hematogen ($F/B = 2/1$).

b). Factori predispunând la infecție: 1. factori locali: toate cauzele de stază urinară și toate cauzele care pot provoca infecția vezicii urinare; 2. HTA; 3. diabetul zaharat (PN de 5-10 ori mai frecventă la diabetici).

c) Factori toxici: analgezice pe bază de fenacetină dau PN cronică hematogenă, dar imperfect demonstrat; morfomania.

d) Fenomene imunologice, care creează un proces autoîntreținut, prin antigenii bacteriei care persistă mult timp în rinichi după eradicarea germenilor vii. Se ajunge astfel la scleroză.

Tablou clinic. Este foarte polimorf, de la forme latente,



la care primul semn îl constituie uremia terminală, pînă la forma exudativă, care se prezintă ca o suită neîntreruptă de PN acute recidivînd mereu în cursul anilor.

a) Semne urinare: leucociturie (discretă și intermitentă în formele hematogene) pînă la piurie; cilindri (cu incluziuni leucocitare); microhematurie intermitentă (există însă o formă pur hematurică); urocultură pozitivă în 80% din cazuri: bacteriuria trebuie să depășească 100.000/ml urină.

b) Semne vezicale și ureterale: disurie, polakiurie, tenesme (însoțesc formele ascendente și obstructive).

c) Semne renale: dureri lombare (spontane sau la palpare); poliurie cu hipostenurie (mai precoce ca în GN difuză); clearance-urile la inulină și PAH patologice; examenul radiologic găsește: a) atrofie renală (diminuarea volumului rinichilor; adesea inegal, cu conture boselate); b) modificări pielocaliceale: hidronefroză, ștergerea și deformarea calicelor "în măciucă" sau "în ciupercă" cu scurtarea tijei, amputația și calcificarea papilelor, litiază primară sau secundară.

d) Semne cardio-vasculare: HTA moderată, frecventă, la un stadiu avansat cu HVS, cefalee.

e) Semne generale: febră, leucocitoză neutrofilă, anemie (frecventă și precoce), VSH accelerat, grețuri, vărsături, slăbire, pigmentare cutanată, oboseală marcată (poate fi primul semn al unei forme hematogene).

Diagnostic pozitiv. Se bazează pe: anamneză de pusee repetate de pielonefrită acută în antecedente (pentru unele cazuri); leucociturie cu bacteriurie peste 100.000 germeni pe ml urină; anemie precoce; poliurie cu hipostenurie (D.U. 1002-1005); hiperazotemie bine tolerată clinic. Ne vom gândi la PNC în prezența unei anemii de origine neclară, cefalei rebele, a unei oboseli neexplicate, a unei uremii relativ mari, dar paucisimptomatică.

Diagnostic diferențial. Este dificil cînd afecțiunea nu se prezintă cu tabloul complet, ci sub masca unor semne predominente. Eventualități:

1. Afecțiunea se prezintă ca o pielocistită. Aici argumente pentru atingerea renală sînt: existența unei proteinurii dozabile, cilindri leucocitari, reducerea funcției renale

(creatinina, clearance-ul la inulină).

2. Pielonefrită fără leucociturie. Pledează pentru PNC prezența unei bacteriurii semnificative, patogene; o deficiență funcțională renală mergând până la azotemie; examenele urografice; abus de analgezice în antecedente; simptomele generale: oboseală, anemie, cefalee, VSH crescut; biopsia renală (rinichiul plasmocitomului pretează clinic la confuzie cu PNC).

3. Forma hematurică: vor fi eliminate pe baza examenelor urologice și bioptice: tumori renale sau vezicale, tbc. renal, rinichi polichistic, GN cu hematurie recidivantă, sd. hemoragice (boala Werlhof, hemofilie, Rendu-Osler).

4. Formele avansate însoțite de proteinurie, HTA, azotemie, pot fi confundate cu GND cronică și nefroangioscleroza.

- GND: proteinuria și HTA sînt mai nete, prevalează asupra leucocituriei, există deseori edeme, nu există fenomene vezicale sau febră; anemia este tardivă și nu precocă, bacteriurie negativă; poliurie tardivă în stadiul de scleroză renală.

- Nefroangioscleroza: HTA pe primul plan și gravă, mai ales minimă, cu afectare precocă a ventriculului stîng și a fundului de ochi. Nu există leucociturie sau este discretă.

Evoluție și prognostic. Este vorba de o afecțiune progresivă care nu se vindecă și sfîrșește adesea în insuficiență renală. Dar între debutul bolii și deces trec zeci de ani și bolnavul poate sfîrși între timp de o altă afecțiune înainte ca IRC să devină manifestă. Multe din pielonefritele adultului își au debutul (imposibil de precizat, necunoscut) în copilărie, aceasta cu atît mai mult cu cît uneori PNC evoluează tăcut, tot timpul fără febră sau dureri renale.

Tratamentul este dificil. Antibioticele asigură o vindecare stabilă doar în o treime din cazuri, aceasta pentru că aproape totdeauna există cauze locale care favorizează fixarea germenilor; rinichiul normal neoferind condiții prielnice infecției. Tratamentul are drept scop: suprimarea cauzelor favorizînd infecția, asigurarea unei dezinfectări pe cît posibil complete, corectarea complicațiilor.

a) Detectarea și eliminarea cauzelor favorizând infecția: a) locale: uropatie (de origine prostatică, vezicală, ureterală, uretrală), reflux vezico-uretral; b) generale: diabet (dă stază vezicală), carența în potasiu, abuzul de medicamente (laxative, analgezice, corticosteroizi, morfinomanie), contraceptive orale; focare de infecții, colopatii, colecistopatii.

b) Dezinfectarea. De cele mai multe ori intervin germeni Gram-negativi (Proteus, Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas) sau coci Gram-pozitivi în 10-15% din cazuri, uneori floră mixtă. Se pot administra: ampicilină (4 x 0,5 g/zi), tetraciclină (1-1,5 g/zi), doxiciclină (200 mg, apoi 100 mg/zi), cotrimoxazol (2 x 2 cp/zi); cefalexină (4 x 0,5 g/zi), acid nalidixic (Negram 4 x 1 g/zi), carindacilină în infecții cu Proteus sau Pseudomonas (4 x 0,5-1 g/zi). *GEOPEN*

În privința duratei tratamentului există două opinii: a) tratament de lungă durată (luni, ani), chiar cu urini sterile; b) tratament numai al puseelor. Rezultatele, după Școala germană, sînt similare.

A. Schema de tratament a lui Reubi (1972): Că antibioticul este bine tolerat, se administrează 3-4 săptămîni; apoi cura se întrerupe și după 10-15 zile se face urocultură; de obicei nu este suficientă o singură cură, ci trebuiesc mai multe cure de 3-4 săptămîni pînă la sterilizarea urinei; în cazurile rebele trebuie continuat indefinit mărind intervalul dintre cure căci, deși bacteriuria și leucocituria persistă, starea generală se ameliorează, clearance-urile nu se modifică. În caz de insuficiență renală, antibioticele și dozele se vor indica în funcție de gradul de insuficiență renală.

B. Schema Școlii germane (Losse 1977): 1. tratament cu un antibiotic în doze mari în funcție de antibiogramă (vezi PN acute); 2. după sterilizarea urinelor, profilaxia recidivelor mai multe luni (aproximativ 6 luni) cu Negram 1-2 g/zi, Nitrofurantoin 100 mg/zi, Trimetoprim; Sulfametoxazol (Bactrim, Biseptol, Septrin): 2 x 1 tb/zi; apoi controale la 6-8 săptămîni încă 6 luni; în caz de recidivă (bacteriurie), se va relua tratamentul ca pentru exacerbările acute, timp de 3-6 săptămîni cu un antibiotic puternic.

C. Schema Scolii franceze (Fabre, 1978): 1. antibiotic 6 săptămîni; 2. uroculturi semicantitative prelevate în mijlocul micţiunii, după 1, 2 şi 4 săptămîni de tratament; dacă sînt pozitive, se va schimba antibioticul în funcţie de antibiogramă; 3. uroculturi de control 1 săptămîină după sfîrşitul tratamentului, apoi după 1, 2, 3, 6 şi 12 luni. Dacă vindecarea se menţine, culturi tot la 6 luni timp de 5 ani. 4. În caz de recidivă (confirmată prin două uroculturi!) se reia o cură de 3-6 săptămîni cu un alt antibiotic, în funcţie de antibiogramă. 5. O PN recidivînd sub un an după 3 episoade bine tratate, are puţine şanse de vindecare stabilă; ne vom limita la cure de 2-3 săptămîni repetate la intervale scurte. 6. Pentru bolnavii cu pusee acute numeroase se poate prescrie un tratament profilactic permanent cu nitrofurantoină sau cotrimoxazol (vezi PN acută).

Stimularea rezistenţei generale la infecţii: repaos, cure termale, suprimarea conflictelor psihologice; gamaglobulinele au efecte îndoielnice.

c) Corectarea complicaţiilor implică: 1. tratarea insuficienţei renale cronice (vezi p. 595) şi indicarea antibioticului şi a dozelor în funcţie de clearance-ul creatininei; nu se va corecta o acidoză decît dacă este extremă; azotemia se poate influenţa uneori cu perfuzii de ClNa 1-2,5 g%; 2. HTA: nu se va da regim fără sare (bolnavii cu PNC au tendinţă la pierdere de Na); atenţie la administrarea de diuretice (pierderea de Na): se vor da în doze moderate; în rest: reserpină, alfametildopa, clonidină, hidrazinofthalazine, guanetidină; în caz de PN atrofiantă cu HTA - nefrectomie; 3. anemie (sub 4 g%): transfuzii de hematii spălate (vezi p. 305); 4. vărsături: clorpromazină; 5. cefalee: greu de combătut; atenţie la abuzul de analgetice (agrevant în PN); diminuează de obicei odată cu vărsăturile; pot răspunde la tratamentul hipotensor; cînd sînt migrenoide: derivaţi de secară cornută (Hydergin, DH-Ergotoxin).

Tratamentul dietetic. O PN fără semne de IRC, nici tulburări electrolitice, nu necesită nici un tratament dietetic. Prescrierea de regim hiposodat şi hipoproteic este un nonsens. Într-un stadiu mai avansat: 1. în caz de azotemie: se limitează

C. Schema Scolii franceze (Fabre, 1978): 1. antibiotic 6 săptămîni; 2. uroculturi semicantitative prelevate în mijlocul micţiunii, după 1, 2 şi 4 săptămîni de tratament; dacă sînt pozitive, se va schimba antibioticul în funcţie de antibiogramă; 3. uroculturi de control 1 săptămîină după sfîrşitul tratamentului, apoi după 1, 2, 3, 6 şi 12 luni. Dacă vindecarea se menţine, culturi tot la 6 luni timp de 5 ani. 4. În caz de recidivă (confirmată prin două uroculturi!) se reia o cură de 3-6 săptămîni cu un alt antibiotic, în funcţie de antibiogramă. 5. O PN recidivînd sub un an după 3 episoade bine tratate, are puţine şanse de vindecare stabilă; ne vom limita la cure de 2-3 săptămîni repetate la intervale scurte. 6. Pentru bolnavii cu pusee acute numeroase se poate prescrie un tratament profilactic permanent cu nitrofurantoină sau cotrimoxazol (vezi PN acută).

Stimularea rezistenţei generale la infecţii: repaos, cure termale, suprimarea conflictelor psihologice; gamaglobulinele au efecte îndoielnice.

c) Corectarea complicaţiilor implică: 1. tratarea insuficienţei renale cronice (vezi p. 595) şi indicarea antibioticului şi a dozelor în funcţie de clearance-ul creatininei; nu se va corecta o acidoză decît dacă este extremă; azotemia se poate influenţa uneori cu perfuzii de ClNa 1-2,5 g%; 2. HTA: nu se va da regim fără sare (bolnavii cu PNC au tendinţă la pierdere de Na); atenţie la administrarea de diuretice (pierdere de Na): se vor da în doze moderate; în rest: reserpină, alfametildopa, clonidină, hidrazinofthalazine, guanetidină; în caz de PN atrofiantă cu HTA - nefrectomie; 3. anemie (sub 4 g%): transfuzii de hematii spălate (vezi p. 305); 4. vărsături: clorpromazină; 5. cefalee: greu de combătut; atenţie la abuzul de analgetice (agrevant în PN); diminuează de obicei odată cu vărsăturile; pot răspunde la tratamentul hipotensor; cînd sînt migrenoide: derivaţi de secară cornută (Hydergin, DH-Ergotoxin).

Tratamentul dietetic. O PN fără semne de IRC, nici tulburări electrolitice, nu necesită nici un tratament dietetic. Prescrierea de regim hiposodat şi hipoproteic este un nonsens. Într-un stadiu mai avansat: 1. în caz de azotemie: se limitează

proteinele; 2. în caz de tulburări tubulare (nefrita prin pierdere de sare): aport suplimentar de NaCl sau KCl.

Tratament chirurgical: a) nefrectomie în caz de afectare gravă (clinică și biologică) unilaterală, cu rinichi resistant indemn; b) corectarea chirurgicală a unei obstrucții pe căile urinare.

NEFROPATIILE VASCULARE

Afecțiunile vaselor renale pot fi:

a) primitive, cu localizare predominantă la nivelul vaselor mari; obținut unilaterale, ele determină: 1. fie o HTA (renovasculară), când leziunea produce o ischemie cronică a parenchimului renal (arteriopatiile renale obstructive cronice); 2) fie infarct renal în cazurile în care ischemia este acută;

b) în cadrul unei boli vasculare generale: HTA, ATS, sclerodermie, PAN, granulomatoza Wegener, microangiopatia trombocitopenică Moschowitz, neurofibromatoza renovasculară, angionefropatia postpartum etc.; leziunile afectează difuz arterele mici intrarenale (arteriolele), sunt de tip hialino-necrotic-sclerogen (nefroangioscleroze), producând hipertensiune arterială, iar prin caracterul lor bilateral, duc la insuficiență renală cronică progresivă.

Un loc aparte îl ocupă necroza corticală bilaterală a rinichilor, caracterizată prin distrugerea tuturor structurilor renale de la nivelul corticalei ambilor rinichi, mecanismul patogenic fiind probabil vasoconstricție la nivelul vaselor renale sau CIVD în urma leziunilor capilarelor glomerulare produse de diverși agenți toxici.

ARTERIOPATIILE RENALE OBSTRUCTIVE CRONICE (AROC)

Frecvent generatoare de HTA diastolică (HTA renovasculară), AROC trebuie cercutate sistematic în orice HTA neclarificată. Leziunile care pot produce HTRV sunt: stenoza arterei renale și mai rar tromboza arterei renale, anevrismul arterei renale, fistula arteriovenoasă renală, stenoza posttraumatică

a arterei renale.

Stenoza arterei renale

Ocluzie incompletă a uneia sau a ambelor artere renale, se găsește la originea unei HTA în 5-10% din cazuri, fiind generată de hiperproducția de renină cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron de către rinichiul ischemiat.

Cauza cea mai frecventă o constituie la vîrstnici ateroscleroza (întîlnită la necropsie la 49% din normotensivi și 77% din hipertensivi), iar la tineri hiperplazia fibromusculară (fibroza intimei, a mediei, subadventicială, hiperplazia fibromusculară adevărată). Cauze rare: stenoza congenitală, compresiuni (tumoră), embolii sau tromboze incomplete, arterite, neurofibromatoza renovasculară.

Diagnosticul HTA renovasculare

a) Orientative clinic sînt: instalarea HTA la vîrsta din afara limitelor obișnuite ale HTA esențiale (sub 30 și peste 50 ani); absența AHC de HTA; debutul brutal și recent al HTA sau agravarea subită a unei HTA benigne; absența perioadelor de HTA oscilantă; TA diastolică de la început mare; cifre tensionale "fixate", rezistente la tratament; tendința la hipotensiune sistolică ortostatică (în contrast cu HTA esențială); instalarea foarte rapidă a semnelor de visceralizare extrarenală severă (FO, accidente cerebrale, ECG), cu lipsa semnelor de afectare renală ("rinichi protejat"); prezența unui suflu sistolic abdominal.

Există însă stenoze de arteră renală fără HTA, astfel că precizarea diagnosticului de HTRV presupune atât evidențierea leziunii obstructive, cât și demonstrarea rolului ei în geneza HTA la cazul respectiv.

b) Examen paraclinice:

1. Examen uzuale: FO, ECG, sumar urină, investigație funcțională renală;

2. Teste de precizare diagnostică:

Urografia minută depistează, cu o tehnică foarte corectă, 80% din stenozele unilaterale. Modificări: a) morfologic: asimetria de dimensiuni - rinichiul ischemiat mai mic cu cel puțin 1 cm pe diametrul longitudinal -, ancoase ale con-

turului renal - cicatrice postischemică -, mătănii ureterale;
b) funcțional (de partea rinichiului ischemiat): apariția întârziată a nefrogramei (normal la 1 min), eliminare întârziată a substanței de contrast în bazinet; întârzierea dispariției nefrogramei; opacifierea mai bună a bazinetului ischemic (pe filmele mai tardive): "imagine prea frumoasă"; opacifiere persistent mai slabă a pielogramei; întârziere de evacuare a bazinetului; gracilitate pielocaliceală; rinichi mut funcțional (ischemie extremă);

Arteriografia renală demonstrează existența leziunii ischemizante și precizează localizarea și tipul.

Determinarea directă (dozajul) reninei și angiotensinei în sângele periferic (nespecific, se observă și în nefropatiile parenchimatoase hipertensive) este laborioasă ca tehnică și aduce deseori rezultate fals negative;

Testul perfuziei de angiotensină exogenă (test Kaplan-Silah) prin determinarea rezistenței la angiotensină, apreciază indirect "concentrațiile relative" ale angiotensiniei, în raport cu necesitățile de moment ale organismului. Testul are valoare diagnostică după demonstrarea stenozei arterei renale și excluderea oricărei alte cauze de hiperangiotensinemie.

Următoarele teste sînt necesare pentru demonstrarea rolului leziunii stenozante în geneza HTA:

a) dozarea separată a activității reninei sau angiotensinei în cele două vene renale - foarte dificil de realizat tehnic;

b) studiul separat al funcției celor 2 rinichi (testul Howard-White) evaluează indirect excesul de renină-angiotensină într-un rinichi, prin efectele sale fiziologice asupra reabsorbției sodiului și apei. Presupune compararea volumelor de urină și a concentrațiilor urinare de Na ale celor 2 rinichi prelevate pe catetere ureterale etanșe. Dacă de partea stenozată debitul urinar este mai mic cu 50% și concentrația de Na mai mică cu 15% comparativ cu valorile controlaterale, HTA este probabil renovasculară.

Testul modificat de Rappaport: se raportează concentrațiile sodiului față de concentrațiile creatininei: .

$$\frac{U_{cr}(dr) \times U_{Na}(stg)}{U_{cr}(stg) \times U_{Na}(dr)}$$

Normal raportul este 1,0 (0,65-1,50). Ischemia rinichiului dr. crește raportul peste 2, cea a rinichiului stg. îl scade sub 0,5.

Testul este indicat când urografia și dozările angiotensinei sînt neconcludente.

Diagnosticul diferențial: vezi diagnosticul diferențial al HTA.

Complicațiile sînt ale HTA în general (vezi HTA); de asemenea sînt posibile complicații vasculare locale: tromboza renală cu sau fără infarct, ruptura unui anevrism, disecția localizată a arterei renale.

Evoluție și prognostic. Asemănătoare oricărei HTA: benignă, severă sau malignă, prognosticul fiind legat de gravitatea HTA, de existența leziunilor vasculare în diverse organe, prezența sau absența complicațiilor, eficiența tratamentului antihipertensiv.

Tratamentul este chirurgical: restabilirea irigației normale a rinichiului prin corectarea leziunii vasculare sau prin nefrectomie parțială ori totală. Metode de revascularizare endarterectomia, rezecția stenozei și anastomoză termino-terminală, rezecția stenozei cu grefă protetică, anastomoza spleno-renală etc.

Medicația antihipertensivă se va prescrie în cazurile în care intervenția chirurgicală nu este posibilă. Betablo-cantele par să fie tratamentul de elecție al HTA renovasculare.

OCIUZIA ACUTA A ARTEREI RENALE (Infarctul renal)

Definiție. Necroză ischemică a parenchimului renal, urmare a unei obstrucții totale sau parțiale a vaselor renale. Dacă obstrucția are loc la nivelul trunchiului arterei renale sau venei renale, se produce un infarct întins (total) al rinichiului. Termenul de infarct renal se referă obișnuit la obstrucția unei artere de calibru mijlociu.

Cauza cea mai frecventă: embolia de origine endocardică (EBS), tromboza parietală a cordului (stenoză mitrală cu FA, infarct miocardic), ateromatoza aortei, complicații în

urma arteriografiei renale; mai rar: ocluzia arteriosclerotică însoțită de tromboză, trombangita obliterantă, PAN, anevrismul aortei sau arterei renale, luesul cardiovascular, traumatisme renale.

Diagnostic. În contextul existenței condiției emboligene, apariția unei dureri lombare violente, cu hematurie macroscopică, eventual anurie cu tablou de IRA, rinichi mare, sensibil, febră de resorbție și o serie de modificări reflexe (greturi, vărsături, meteorism, transpirații reci, colaps) sînt evocatoare pentru infarct renal; se adaugă datele paraclinice: leucocitoză cu neutrofilie, VSH accelerată, hematurie, cilindrurie, proteinurie cîteva g/zi, rinichi mut nefrografic, scintigrafic și urografie cu pielografie normală, LDH și GOT serice crescute. HTA apare în infarctele renale întinse după 4-8 zile de la debut; este tranzitorie.

Diagnosticul diferențial se face cu: infarctul mezen-teric, apendicita acută, ulcerul duodenal perforat, colecistită acută (absența hematuriei); colica renală (sugestivă este proteinuria importantă alături de hematurie); necroza papilară (apare pe fondul unei pielonefrite, diabet sau nefropatie obstructivă și se însoțește de semne de IRA și eliminarea de fragmente de țesut papilar în urină). În formele fruste, infarctul impune diagnosticul unei hematurii (vezi p. 546).

Evoluție și prognostic. De cele mai multe ori sînt în funcție de boala trombozantă. Rareori HTA devine permanentă. În cazul unei obstrucții totale a arterei renale, evoluția este rapidă și prognosticul infaust.

Tratament. Comportă repaos, analgezice și în unele cazuri anticoagulante. În formele foarte întinse, care excepțional pot provoca o HTA durabilă, poate fi indicată nefrectomia.

TROMBOZA VENEI RENALE

Este o afecțiune relativ rară, cu manifestări clinice variabile, după cum procesul trombozant se instalează acut sau cronic, unilateral sau bilateral, complet sau incomplet.

Etiologie. Dat fiind raritatea extremă a instalării unui proces trombozant primitiv (sugari), întotdeauna se va

căuta , dincolo de manifestările clinice renale, boala tromboembolică: CC tratată cu diuretice, infarct de miocard, stenoză mitrală cu aritmii, fibrilație auriculară, tromboflebite ale membrelor inferioare sau pelvine, flebite migratoare, intervenții chirurgicale pe teren varicos, boli infecțioase, traumatisme, compresii extrinsece ale ^{venelor} venelor cave inferioare, complicații în cursul amiloidozei, GNC, sclerozei renale, PAN, hiperparatiroidism, mielom.

Diagnostic. Clinic, acesta este evocat de prezența condiției tromboembolice, în contextul căreia apar:

- brusc semnele unui infarct arterial renal (durere lombară foarte vie, cu apărare musculară abdominală, hematurie macroscopică, oligoanurie ce poate evolua cu IRA letală dacă tromboza este completă și bilaterală, febră, leucocitoză, transaminaze crescute); obiectiv rinichi sensibil, mărit de volum, după care se poate instala sau nu tabloul nefrotic; sau

- treptat, cel mai adesea, semnele unui sindrom nefrotic masiv, particularizat prin frecvența epansamentelor pleurale, constanța microhematuriei, asocierea în evoluție a HTA, sensibilitate testiculară unilaterală (eventual cu tumefacție și varicocel) și prezența concomitentă sau succesivă a altor localizări trombotice.

Explorările paraclinice: sindrom nefrotic biologic, explorarea funcțională a rinichilor care arată un deficit variabil, mergând până la IR funcțională în urma hipovolemiei, alteori IR organică, legată direct de obstacol sau de boala renală de bază, completează tabloul clinic, iar scintigrafia și urografia precizează că rinichiul mare este mult funcțional (sau cu funcție mult diminuată). Certitudinea diagnostică o aduce flebografia renală selectivă sau cavografia, care evidențiază direct tromboza.

Puncția biopsie renală - riscantă din cauza stazei - nu aduce modificări caracteristice.

Diagnostic diferențial. În formele cu instalare acută intră în discuție: infarctul arterial renal (p. 558), colica renală (Rg.), tumori renale (urografie), tuberculoza renală (urografie), abdomen chirurgical acut (absența sindromului urinar).

În formele cu debut insidios, separarea de celelalte forme etiologice de sindrom nefrotic se bazează pe prezența condiției tromboemboligene, creșterea de volum asimetrică a rinichiului, asimetria funcțională (urografie, scintigrafie), flebografia renală.

Evoluție, prognostic, complicații. Variabile în funcție de etiologia leziunilor, extensia lor și gradul de dezvoltare al circulației de supleare.

Tratament. Cele mai bune rezultate s-au obținut prin asocierea unui tratament simptomatic al sindromului nefrotic (p. 525) cu medicație anticoagulantă prelungită. În formele acute s-a încercat tratamentul fibrinolitic cu rezultate în-
doielnice. Corticoterapia este absolut contraindicată (este fără efect asupra sindromului nefrotic și în plus crește ten-
dința la tromboze vasculare).

Tratamentul chirurgical: dezobstrucția poate intra în discuție după eșecul tratamentului fibrinolitic; nefrectomia are ca indicație rinichiul total infarctizat.

NEFROPATIA VASCULARA HIPERTENSIVA (Nefroangioscleroza)

Procesul anatomopatologic caracteristic HTA, arterio-scleroza hipertensivă, afectează întreaga circulație sistemică, determinând leziuni și tulburări funcționale la nivelul organelor țintă: cord, creier și retină, rinichi. Leziunile anatomice renale, cunoscute sub numele de nefroangioscleroză, interesează teritoriul arteriolar (în special arteriola afe-
rentă; uneori arterele interlobulare și chiar ansele capila-
re), extinderea și gravitatea lor fiind în funcție de gradul HTA și forma evolutivă. Din acest punct de vedere se vorbește de nefroangioscleroză benignă și nefroangioscleroză malignă, corespunzând pe plan clinic unei HTA cu evoluție lentă (prima eventualitate) sau unei HTA maligne.

NEFROANGIOSCLEROZA BENIGNA

Reprezintă răsunetul vascular renal tardiv al unei HTA esențiale cu evoluție lentă.

Anatomie patologică. Leziunile arteriolare apar după o evoluție îndelungată a HTA și constau în: îngroșarea intimală

fibrohialină a arteriolei aferente, fibroscleroză a endarterei (cu dedublarea elasticei interne), arteriolelor arciforme și interlobulare, îngroșarea colagenă a anșelor glomerulare, conducând în final la hialinizarea glomerulului, atrofia tubilor și fibroză interstițială.

Diagnostic. În prezența unei HTA esențiale de lungă durată (caracter familial, perioadă oscilantă), cu cifre înalte (mai ales diastolica) și fixate, apariția unor modificări urinare (poliurie cu nicturie, proteinurie între 1-3 g/l de tip glomerular - predominant serinică - cilindrurie moderată, microhematurie) trezesc suspiciunea unei atingeri renale, confirmată de modificările funcționale renale (scăderea fluxului plasmatic renal (FPR), importantă și precoce, scăderea filtrației glomerulare (FG) - mai puțin importantă -, cu menținerea caracteristică a unei fracții filtrate (FF) crescute). Ureea, clearance-ul ureic și mai ales capacitatea de concentrație se mențin normale o lungă perioadă.

Aceste tulburări sînt în mare măsură funcționale, datorită unei vasoconstricții arteriolare (cu predominanța constricției arteriolare postglomerulare). Administrarea de hipotensoare poate influența aceste tulburări, restabilindu-se hemodinamica renală normală.

Intr-un stadiu mai avansat, odată cu organicizarea afectării arteriolare, FG și FPR diminuează progresiv, FF redevenind normală.

Evoluție și prognostic. Sînt extrem de variabile. Atît proteinuria cît și existența unei IR moderate pot evolua îndelung, fără a produce tulburări evidente. De obicei evoluția este întreruptă de un accident coronarian, vascular cerebral, înainte ca bolnavul să ajungă la IR severă. Rareori, evoluția virează brutal către o HTA malignă, cu IR rapid progresivă și exitus.

Tratamentul se confundă cu acela al HTA esențiale (p. 88), cu scopul menținerii unor valori tensionale normale, oprind sau încetinind astfel dezvoltarea angiopatiei hipertensive.

NEFROANGIOSCLEROZA MALIGNA

Desemnează o reacție deosebită a vaselor, în special a celor renale, la hipertensiune, cu apariția leziunilor de ar-

teriolită necrozantă. Sindromul clinico-biologic de HTA malignă este definit de: HTA diastolică superioară sau egală cu 140 mm Hg, sistolică superioară sau egală cu 230 mm Hg, alterarea fundului de ochi de gradul IV sau III, degradare rapidă a funcției renale și creșterea bruscă a angiotensinemi-ei.

HTAM este o modalitate evolutivă a HTA, nu numai a celei esențiale ci și a celei secundare.

Anatomie patologică. Este caracteristică existența a trei tipuri de leziuni: 1. endarterită proliferativă; 2. necroză arteriolară; 3. necroză glomerulară, cu topografie focală. Se poate adăuga un proces de microangiopatie trombotică. Prin imunofluorescență s-a constatat depunerea de beta-I-C globulină la nivelul focarelor de necroză fibrinoidă.

Mecanism fiziopatologic. Deși nu s-a ajuns la o concepție unitară și verificată asupra mecanismelor fiziopatologice, date recente vin în sprijinul ideii unei deplasări a echilibrului sistem presor (renină-angiotensină-aldosteron) - sistem antipresor medular (ipotetic, substanțe antihipertensive secretate de medulara renală, posibil prostaglandine), în favoarea sistemului presor (cu creșterea activității reninei plasmatică, angiotensinei și aldosteronului și o creștere considerabilă a rezistențelor periferice - fapte constatate clinic).

Anemia hemolitică microangiopatică evidențiată recent, explică IRA în unele cazuri de HTAM, printr-un proces de CIVD.

Diagnostic

a) Criterii clinice: HTA severă (fără perioadă oscilantă) cu cifre tensionale foarte înalte (220-330 mm Hg), mai ales pentru diastolică (depășește 120, ajungând la 150-180 mm Hg); vîrsta de apariție sub 30 ani, deseori în absența antecedentelor de HTA, dar frecvent cu manifestări de suferință renală (perioade poliurice-polidipsice sau pielocistite în trecut, descoperirea unor anomalii renale, sechele pielonefritice etc.); rezistența la tratament; insuficiență ventriculară stîngă: dispnee, EPA, zgomot de galop stîng, semne radiologice și ECG de HVS; răsunet neurologic și modificări ale FO, gr. III-IV, accidente vasculare cerebrale; amputarea pro-

gresivă și rapidă a funcției renale: poliurie, nicturie; în unele cazuri oligoanurie.

b) Biologic: modificările urinare constau din proteinurie de tip glomerular neselectiv peste 1 g/l (atrage atenția) cilindrurie, hematurie, leucociturie; ureea, creatinina, acidul uric sanghin ating în scurt timp valori crescute; sindromul electrolitic - hipokaliemie cu alcaloză metabolică și hiperkaliurie (hiperaldosteronism secundar), Na plasmatic scăzut; uneori anemie de tip hemolitic cu IRA.

Explorarea funcțiilor renale: valorile clearance-urilor diminuează rapid sub 50%, instalându-se IR. Dozările directe și testul Kaplan demonstrează un exces de angiotensină circulantă.

Diagnostic diferențial. (vezi dg. HTA).

Evoluție și prognostic. Spontan, severă, către exitus prin IR rapid progresivă și comă uremică sau accident cerebral acut, în 1-2 ani de la debut.

Tratament. (după Zosin, 1979)

1. Profilactic, cel mai simplu și mai eficace. Orice medic trebuie să aibă în vedere că aplicarea unui tratament corect al HTA (esențiale, renale sau de alte etiologii) va avea drept consecință apariția mult mai rară a HTAM.

2. Curativ. HTAM reprezintă o urgență medicală din cauza riscului imediat al accidentelor neurologice, oculare și cardiace. Cuprinde: a) tratamentul de atac și b) de întreținere.

a) Tratamentul de atac. Ambulator se poate încerca în primul moment asociația: 1 fiolă de furosemid și 1 fiolă de papaverină; se poate repeta după 1/2 oră; spitalizare imediată; repaos la pat absolut; regim strict desodat (300-500 mg Na/24 h); depleție sodată medicamentoasă: furosemid 2 fiole/zi + spironolactonă (200-300 mg/zi); va fi supravegheată strict cu ajutorul ionogramei sanghine și urinare; medicația antihipertensivă, de elecție sînt drogurile "antirenină" administrate parenteral, astfel: de preferat: Reserpina injectabilă (Reunervil), 2,5 mg x 2-3/zi i.v.; Clonidina (Catapresan, Hemiton) inj. i.m. 0,150 mg la 4-6 ore sau 3-4 fiole de 0,150 mg/24 h, în perfuzie lentă în ser glucozat izotonic; Diazoxidul 300 mg i.v., doză repetabilă la 3-10 ore interval; Nitro-

prusiatul de sodiu, i.v., în soluție 0,2 mg/ml, în ser glucozat 5%, se utilizează numai în puține centre deoarece necesită monitorizare permanentă.

b) Tratamentul de întreținere de lungă durată va trebui diferențiat în funcție de gradul leziunilor renale (vezi tratamentul HTA).

1. Funcții renale ușor sau moderat alterate: 2-3 antihipertensive majore (rezerpina, clonidina, alfa-metildopa, propranololul, hidralazina, guanetidina) + saluretice (furosemid, higraton, brinaldix);

2. Funcție renală sever alterată: se recomandă antihipertensive care cresc în același timp și fluxul sânghin renal (alfa-metildopa, hidralazina, asocierea clonidinei, hidralazinei, propranolol) + saluretice (furosemid, spironolactonă) cu precauție pentru a nu accentua IR (creșterea azotemiei și apariția hipotensiunii ortostatice);

3. În caz de HTAM cu anemie hemolitică microangiopatică este indicată heparina și antiagregantele plachetare;

4. Alterare gravă a funcției renale și oligoanurie, epurație extrarenală asociată cu medicația antihipertensivă și saluretică.

NECROZA CORTICALĂ BILATERALĂ A RINICHILOR

Stare patologică având ca substrat anatomic distrugerea tuturor structurilor renale de la nivelul corticalei ambilor rinichi și manifestându-se clinic prin semnele unei IRA care evoluează obișnuit către exitus.

Etiologie: 50% din cazuri sînt accidente tardive ale gravidității sau post-partum (apoplexia uteroplacentară, eclampsia și eclampsia, hemoragii post-partum, placenta prematură, hemoragii puerperale) sau în cursul altor stări patologice legate de sarcină (sau în afara sarcinii: avort septic, atări septicemice, pancreatita acută, stări de șoc, posttransfuzional, traumatic, arsuri etc.). La copil și sugar poate apărea în legătură cu stările de deshidratare, septicemii severe, sindromul hemolitic-uremic.

Semnele clinice - sînt cele ale unei IRA care se suprapun peste semnele afecțiunii generatoare. Diagnosticul cert

poate fi precizat numai prin examen biptic renal.

Evoluție și prognostic, severe, către letalitate, datorită anuriei precoce ireversibilă, sau unei complicații (hemoragie digestivă, septicemie, insuficiență respiratorie acută). La un număr restrins de cazuri funcția renală se ameliorează, dar rămâne deficitară și evoluează ulterior ca o IRC cu HTA.

Tratament: a) hemodializa în speranța reapariției diurezei și ameliorării treptate a funcției renale; b) în caz de HTA: medicație antihipertensivă; c) transplant renal.

NEFROPATIILE TUBULARE

În capitolul nefropatiilor tubulare sînt incluse un număr de sindroame caracterizate printr-un deficit al activității tubulare, privind excreția sau reabsorbția. Această perturbare este cel mai adesea expresia unei anomalii enzimatice congenitale, veritabilă maladie biochimică (tubulodisplazii primitive) sau poate apare pe fondul unor leziuni organice renale (sindroame tubulare dobîndite secundare), după cum și unele tulburări metabolice extrarenale pot produce disfuncții tubulare. Dintre numeroasele nefropatii tubulare descrise, majoritatea foarte rare, în cele ce urmează ne vom ocupa de sindroame mai frecvente și avînd posibilități terapeutice.

DIABETUL INSIPID NEFROGENIC (Diabet insipid pitresinorezistent)

Anomalie congenitală ereditară, constînd dintr-o lipsă de răspuns a epiteliului tubular față de hormonul antidiuretic, cu perturbarea retroresorbției apei. Această disfuncție tubulară poate apare și la adult pe fondul unor nefropatii organice. Patogenic, ar fi vorba de lipsa sistemelor enzimatie necesare activării celui de al doilea mesager (CAMP), prin intermediul căruia hormonul antidiuretic își realizează funcția.

Diagnostic. Clinic: sindrom poliuropolidipatic, cu apariția rapidă a semnelor de deshidratare hipertonică: febră (de

sete), adinamie, în cazuri extreme convulsii, pliu cutanat persistent, vărsături, constipație (în lipsa unui aport suficient de apă), ce survine curînd după naștere la un sugar de sex masculin.

Paraclinic: hiperelectrolitemie, izostenurie; măsurarea clearance-ului apăi libere sub pitresină și diureza osmotică indică incapacitatea rinichiului de a produce o urină hipertonică. Administrarea de NaCl i.v. nu produce antidiureză (proba Carter-Robbins).

Diagnostic diferențial. Se vor elimina: diabetul insipid diencefalohipofizar (efect favorabil al pitresinei), poli-dipsia cu poliurie de origine psihică (capacitatea de concentrare păstrată), diabetul insipid nefrogenic dobîndit (adult, se asociază cu semnele unei nefropatii organice în care sînt prezente leziuni tubulare: PNC, necroza tubulară, nefrocalci-noza, amiloidoza, PAN, hipokaliemia).

Tratament: singurul eficient este aportul crescut de apă (2-3 l/zi); practic, bolnavul va bea după sete; regim să-rac în proteine și sare; la unii bolnavi salureticele (hidro-clorothiazida 25 mg x 3/zi, acid etacrinic (Hidromedin) 30-120 mg/zi) au efect favorabil (diureza scade și osmolarita-tea crește).

GLICOZURIA RENALA (Diabetul renal)

Disfuncție tubulară benignă, datorată unei anomalii en-zimătice constituționale privind transportul glucozei la ni-velul tubului proximal și caracterizată prin prezența unei glicozurii constante sau intermitente, cu glicemie normală sau scăzută.

Diagnostic: glicozurie ortoglicemică, puțin influențată de insulină și fără răsunet clinic (în formele severe pot apă-rea crize hipoglicemice). Probe funcționale renale normale.

Diagnostic diferențial. Se va exclude în primul rînd di-abetul zaharat (hiperglicemie, intoleranță la glucide, răspuns la insulină); apoi sindromul Fanconi (hiperaminoacidurie, hi-perfosfaturie, glicozurie), alte melituri (galactozuria etc.).

Tratament. Nu necesită tratament.

RAHITISMUL REZISTENT LA VITAMINA D (Diabet renal fosfaturic, rahitism hipofosfatemie vitaminorezis-tent)

Sindrom ereditar cu caracter dominant caracterizat prin-tr-un deficit tubular proximal de retroresorbție a fosfaților și în consecință prin hiperfosfaturie și hipofosfatemie.

Diagnostic. Rahitism manifestat clinic spre vârsta de 2 ani, cu nanism asociat cu deformării osoase grave. Biologic: hipofosfatemie și FA crescute, calcemie normală, fosfaturie. Caracteristic, clearance-ul fosfaților crescut.

Evoluția bolii încetează spontan la pubertate, dar este reluată sub influența unei infecții, sarcinii sau lactației.

Tratament. Doze mari de vitamina D: la adulți 20.000-200.000 u/zi, la care se poate asocia fosfatul de sodiu, sub control permanent deoarece există riscul intoxicației cu vitamina D (creșterea calciuriei, calcemiei și fosfatemiei). Se oprește tratamentul timp de o lună și se reia cu doze mai mici. S-au observat efecte favorabile după administrarea de dihidrotahisterol.

AMINOACIDURIA (Diabet aminat)

Deficit funcțional al sistemelor enzimatic de transport tubular al aminoacizilor, manifestat printr-o aminoacidurie specifică (dacă defectul privește un singur sistem de transport) sau generalizată (când sînt afectate mai multe sisteme); nivelul sanghin al aminoacizilor este normal sau scăzut. Aminoaciduria generalizată se asociază și cu tulburări ale reabsorbției glucozei și fosfaților (sindromul Fanconi).

A. Cistinuria

Anomalie congenitală manifestată pe un singur sistem de transport al aminoacizilor la nivelul tubului proximal: cistină, lizină, arginină și ornitină.

Diagnostic. În mod obișnuit lipsită de manifestări clinice, este o surpriză radiologică (calculi urinari radioopaci, în general unilaterali și multipli), sau anunțată de o colică renală manifestă în copilărie sau la vârsta adultă. Dacă se instalează staza urinară, apar și semnele de infecție urinară. Cristalele de cistină pot fi găsite în sedimentul urinar (aspect hexagonal caracteristic) sau prin reacții chimice (Brand și Mayer) precum și prin cromatografie.

Diagnostic diferențial. Este problema diagnosticului etiologic al litiazei (p. 578). Boala nu trebuie confundată cu cistinoza (tulburare în metabolismul proteic); se exclude prin evidențierea cristalelor de cistină în măduva sternală, cornee și conjunctivă, retină (FO caracteristic).

Tratamentul: a) cură de diureză 3 l/zi; b) terapie alcalină pentru a menține un pH urinar peste 7,4 (cu citrat sau bicarbonat de Na 10-15 mEq/zi sau cu Uralit U 4-6 x 2,5 g/zi);

c) reducerea metioninei la 1 g/zi, prin reducerea aportului proteinic; d) D-Penicilamina (Metalcaptase).

B. Boala Hartnup

Hiperaminoacidurie globală (generalizată) ereditară, eliminându-se în urină: asparagina, glutamina, histidina, serina, fenilalanina, tirozina, triptofanul.

Diagnostic: asocierea unui sindrom neurologic dominat de ataxie cerebeloasă și evoluție în crize, cu eritem pelagoid și hiperaminoacidurie globală, cu eliminări crescute de corpi indolici.

Tratament: nicotinamidă (combate manifestările cutanate) și neomicină (sau alt antibiotic) pentru a steriliza intestinul (se diminuează formarea indolilor din triptofan).

SINDROMUL DE TONI-DEBRÉ-FANCONI

(Diabetul renal gluco-fosfo-aminat)

Se caracterizează prin prezența simultană a aminoaciduriei generalizate, a glicozuriei și a hiperfosfaturiei cu rahitism și osteomalacie. Leziunile tubulare pot fi asociate și cu tulburări în reabsorbția apei, bicarbonaților și potasiului. Afecțiunea este de regulă congenitală. La adult există și o formă dobândită, idiopatică sau secundară.

Diagnostic. Clinic: apariția în prima copilărie (1-2 ani) a tulburărilor de creștere cu nanism, rahitism vitamino-rezistent, osteoporoză și sindrom poliuro-polidipsic. La adult semnele clinice sînt cele ale unei osteoporoze sau osteomalacii severe. Sindromul umoral: hipofosfatemie, FA crescute, RA scăzută; sindromul urinar: hiperaminoacidurie, glicozurie, hiperfosfaturie cu sau fără proteinurie.

Afecțiunea poate evolua către insuficiență renală.

Tratamentul: a) vitamina D în doze mari 0,5-5 mg (20.000-200.000 u)/zi; la copil 0,05-0,1 mg (2.000-4000 UI/zi); b) se asociază fosforul: 2 g/zi la copil (sub formă de fosfat disodic 0,24 g și fosfat monosodic 0,06 g pentru o capsulă) și 10,5 g/zi la adult sub formă de fosfat tribazic de calciu; c) medicație alcalinizantă: Na bicarbonic sau soluție Albright-Sholl: ac. citric 140 g, citrat de sodiu 98 g, apă distilată 1000 (la adult 2 x 50-100 ml/zi); d) medicație anabolizantă.

ACIDOZELE TUBULARE RENALE

Desemnează o disfuncție a mecanismului tubular de acidifiere a ionilor, fie la nivelul tubului proximal, fie al tubului distal.

A. Acidoza tubulară de tip proximal pare să țină patogen de incapacitatea tubului proximal de a reabsorbi bicarbonatul.

Diagnostic. Simptomele bolii survin din primele luni de viață, constând din anorexie rebelă, vărsături, constipație, asociate cu poliurie, polidipsie, hipotonie musculară, dehidratare. Diagnosticul este precizat de sindromul umoral: acidoză hipercloremică, hipokaliemie tranzitorie în pușcele de deshidratare și sindromul urinar: alcalinitatea permanentă a urinei (pH-ul nu coboară sub 6,5 nici după acetazolamidă sau încărcare cu clorură de amoniu).

Tratament. Administrare de alcaline: Na bic. 5-10 mEq/kg/zi, dar corectarea este imperfectă (fugă urinară).

B. Acidoza tubulară de tip distal (Sd. Lightwood-Butler-Albright). Se caracterizează biologic prin acidoză hipercloremică, iar clinic prin rebitism osteomalacic vitaminorezistent și nefrocalcinoză cu litiază urinară. Afecțiunea este congenitală, familială, dar poate fi și secundară, dobândită.

Diagnosticul este evocat clinic de prezența manifestărilor de rebitism vitaminorezistent cu tulburări de creștere (la copil); osteomalacie (la adult), însoțite de hipotonie musculară, sindrom poliuropolidipsic sau colici renale revelatoare ale unei nefrocalcinoze cu litiază urinară (vizibilă radiologic). Caracteristic este sindromul umoral: acidoză hipercloremică, hipokaliemie, hipofosfatemie; și urinar: pH 6-7, subizostenurie, hiperfosfaturie, hiper calciurie, kaliurie; se semnalează și hiperaminoacidurie și citrurie scăzută.

Tratament. medicație alcalinizantă: Na bic. 8-10 g/zi la adult, sau sol. Albright-Sholl 4 x 10-15 ml/zi (vezi p. 569). Se poate da de asemenea Uralit U (2,5 g x 4-6/zi), mai ales când se asociază și hipokaliemie. Vitamina D 20.000 u/zi.

NEFRITA CU PIERDERE DE SARE (Salt-Losing Nephritis) (Diabet sodic)

Sindrom clinicobiologic determinat de un dezechilibru glomerulo-tubular în economia sodiului, determinând excreția acestuia în exces prin urină, în ciuda unui aport normal în NaCl. Cazurile cel mai frecvent întâlnite sînt secundare unor nefropatii organice. Extrem de rar a fost semnalată o formă congenitală denumită "pseudohipoaldosteronism".

Diagnostic. Tabloul clinic asociază la semnele nefropatiei cronice primare, semne de deshidratare, anorexie, vărsături adinamice, oboseală, hipotensiune, crampe musculare severe, care amintesc boala Addison.

Biologic, hiponatremie cu sau fără hiperkaliemie, uremie, acidoză, hipernatriurie.

Diagnostic diferențial. Trebuie exclusă boala Addison (pigmentație caracteristică, excreția steroizilor crescută).

Tratament: constă din administrarea de NaCl, astfel: în cazurile uşoare, regim normal sodat; în cazurile acute cu vărsături, perfuzii cu NaCl izotonică 10-30 g; în caz de acidoză se asociază la NaCl bicarbonat de Na; la bolnavii cu hiponatremie severă se pot administra perfuzii hipertotonice, cu prudenţă, urmărind apariţia semnelor de supradozare (cefalee, HTA, IC congestivă, edeme); doza optimă de NaCl se apreciază după: turgescenţa tegumentelor, TA, natremie, starea subiectivă a bolnavului (Zosin).

NEFROPATIA HIPOKALIEMICA

Sindrom anatomoclinic renal secundar pierderilor de potasiu renale şi extrarenale (digestive). Forma idiopatică poartă numele de sindrom Bartter.

a) Cauze renale: primare: IRA în stadiul de poliurie, nefritele cronice cu poliurie, SN, uropatia obstructivă, coma diabetică, nefropatii tubulare cronice, nefritele cu pierdere de potasiu, sindrom Bartter, tumori renale reninosecretante; secundare: sindrom Conn, boala Cushing, acidoza metabolică, iatrogene (administrarea prelungită de ACTH, corticoizi, saluretice).

b) Cauze extrarenale (cele mai frecvente): vărsături şi diaree cronice, abuz de laxative, stenoza pilorică cu vărsături incoercibile, uretero-colostomie, fistule digestive, paralizia periodică familială, tulburări ale funcţiei hepatice etc.

Diagnostic. Hipokaliemia se manifestă clinic prin: a) semne generale: astenie, slăbire musculară; în cazuri grave paralizii flasce până la areflexie, anorexie, greţuri, vărsături, ileus paralytic; b) semne cardiovasculare: tahicardie, extrasistole, hipotensiune arterială, modificări ECG caracteristice: alungirea spaţiului QT, aplatizarea undei T, subdenivelarea ST, apariţia undei U; c) semne renale: uneori polidipsie şi poliurie, leucociturie fără infecţie urinară, proteinurie sub 1 g%. Biologic, nivelul potasiului seric sub 3,5 mEq/l.

A doua etapă diagnostică priveşte stabilirea naturii renale sau extrarenale a hipokaliemiei: circumstanţe etiologice, determinarea kaliuriei spontane (crescută + urină neutră sau alcalină = depleţie potasică pe cale renală) şi după administrarea unei cantităţi fixe de K (excreţie mai mare decât inges-

tia, cu hipopotasemie = pierdere de K prin urină). Certitudinea participării renale este dată de evidențierea leziunilor tubulare caracteristice la biopsia renală: vacuole în celulele epiteliale ale tubilor contorți proximali + necroză sau regenerare celulară.

Tratament. a) Profilactic. În cazurile de pierderi digestive, supliment de K de 10-15 mEq pentru fiecare litru de lichid gastroduodenal pierdut/24 ore. La bolnavii tratați cu saluretice sau corticoizi se recomandă regim bogat în K (legume, fructe) + 50 mEq K/zi (1 mEq = 75 mg KCl). Nu se perfuzează bolnavii postoperator cu seruri glucozate fără a se adăuga K, 40 mEq/l.

b) Curativ. Două obiective: înlocuirea pierderilor de K și tratarea afecțiunii responsabile de hipokaliemie. Dozele vor fi individualizate în funcție de importanța pierderilor. De ex. în "potassium losing nephritis" sînt necesare 8-20 g KCl/24 ore. Pe cale orală se pot administra: KCl (1,9 g = 1 g K), citrat de K (3,3 g = 1 g K) sau gluconat de K (6 g = 1 g K), în doze de 2-5 g K zilnic. În caz de vărsături se recurge la perfuzii i.v. în sol. glucozată 5% sau ser fiziologic, administrîndu-se KCl în alcaloze și citrat de K în acidoze. La tratamentul cu potasiu se adaugă spironolactonă 150-300 mg/zi.

NEFROCALCINOZA (Nefropatia hipercalcemică).

Infiltrație calcară a parenchimului renal, datorită în majoritatea cazurilor unor perturbări în eliminarea calciului sau/și acidifierea urinei: a) de origine locală (secundară tbc renale, nefropatiei mercuriale, necrozei papilare, necrozei corticale bilaterale, unor nefrite tubulointerstițiale, PNC) sau b) generală (hiperparatiroidism primar, hipertiroidism, afecțiuni osoase maligne, sindrom Cushing, boala Paget, plasmocitom, sarcoidoză, intoxicații cu vit.D, sindromul lapte-alcalic, hipercalciuria idiopatică, hipercalcemia infantilă idiopatică, acidozele tubulare cronice, diateză oxalică, imobilizări prelungite).

Diagnostic. Clinic sînt semnele bolii de bază, care se complică, după o perioadă de evoluție, cu o colică nefretică, infecții urinare repetate, IR progresivă sau simptome de hipercalcemie: facies "figé" similar parkinsonienilor, cefalee, inceti-

nirea ideatiei, anorexie, oboseală musculară, calcificări metastatice corneene, ale pielii și articulațiilor sau crize acute hipercalcemice cu tulburări de comportament, abolirea reflexelor, crampe, bradicardie, aritmii.

Paraclinic: hipostenurie, calciurie crescută, normală sau scăzută în funcție de gradul IR; hipercalcemie; ECG: scurtarea intervalului QT, bloc AV, ^{tulburări de ritm} pînă la fibrilație ventriculară; radiografia renală simplă tragează diagnosticul: opacități calcare de dimensiuni variabile în ambii rinichi.

Tratamentul are ca obiective:

1. Criza hipercalcemică acută, care comportă corectarea hidroelectrolitică și normalizarea calcemiei:

- corectarea tulburărilor hidroelectrolitice se va face prin diureză forțată, utilizînd sol. NaCl 0,9% în perfuzie de 3000 ml în interval de 5-10 ore, doză care poate fi crescută la 5-6 l în zilele următoare dacă nu s-a obținut scăderea satisfăcătoare a calcemiei; se adaugă furosemid pînă la 80 mg din 2 în 2 ore, aproximativ 24 ore; atît NaCl cît și furosemidul favorizează eliminarea calciului;

- dacă tratamentul cu NaCl nu a dat rezultate în 2-3 zile, se vor face perfuzii i.v. cu 2 g fosfor sub formă de Binatrium-Kalium-Fosfat, 1000 ml în 6-8 ore;

- Thyrocalcitonina (fixează Ca pe os), inj. i.m., 2 u/kg de 2 ori/zi;

- Mithramycina, antibiotic cu acțiune citolitică, indicată în hipercalcemiile neoplazice, dar poate fi utilizată și în hipercalcemiile de altă etiologie; diminuează absorbția Ca, favorizează fixarea Ca pe os, scade eliberarea Ca din oase; se administrează în perfuzii, 6-8 ore, în doză de 25 micrograme/kg/perfuzie, puternic diluat;

- la terapia de mai sus se poate adăuga PDN 100 mg/24 ore;

- tratament de întreținere: PDN și fosfor 1 g/24 ore.

2. Indepărtarea cauzei: cura chirurgicală a adenomului glandelor paratiroid, chimioterapie în procesele maligne; administrare de corticoizi în sarcoidoză; sistarea ingestiei de lapte și alcaline în sindromul Burnett, sistarea administrării de vit.D în intoxicațiile cu vit.D.

3. Tratarea complicațiilor, respectiv a nefritei interstițiale, infecției urinare, litiazei renale (vezi capitolele respective).

RINICHIUL AMILOID
(Glomerulonefroza amiloidă)

Reprezintă supraîncărcarea țesutului renal cu una sau mai multe substanțe proteice denumite "substanțe amiloide" (Virchow).

Apare mai frecvent între 40-50 de ani, în special la bărbați. În raport cu etiologia precum și cu dispoziția amiloidului la microscopul cu lumină polarizată, se disting mai multe forme de amiloidoză: a) primitive; b) familiale (ereditare), dintre care numai maladia periodică cu febră mediteraneană (mai frecventă la israeliți și armeni) are localizare renală principală (poate debuta în copilărie); c) secundare, cele mai frecvente, apărând în cadrul: tbc pulmonare, osoase și ganglionare, supurațiilor cronice osoase și bronșice, rectocolitei hemoragice, poliarteritei reumatoide, cancerelor viscerale, infecțiilor urinare, bolii Hodgkin și leucemiilor. Amiloidoza secundară survine după un interval variabil de la începutul bolii respective, uneori însă foarte precoce.

Patogenia bolii nu se cunoste încă, dar noi date sugerează intervenția unor mecanisme imunitare.

Tabloul clinic nu prezintă caractere particulare, oricare ar fi cauza. Pot apare edeme în caz de sindrom nefrotic; TA normală sau scăzută; în schimb diureza este crescută (2-3,5 l/24 ore) cu densitate urinară scăzută și proteinurie neselectivă (între 1-3 g/l când leziunile renale sînt discrete sau 10-20 g/l când depozitele de amiloid sînt masive);

Semnele biologice arată: sediment urinar sărac; uneori cilindri hialini și hematurie microscopică discretă; creșterea ureei și creatininei; VSH accelerat, fibrinogenul crescut; proteinele totale scăzute cu hipoalbumine și creșterea alfa₂ și uneori a gamaglobulinelor; lipidele și colesterolul apar moderat crescute; există un grad de anemie și plasmocitoză medulară, iar imunoelectroforeza evidențiază prezența paraproteinelor serice. Probele funcționale renale pot fi normale sau alterate, ducînd rapid spre IRC.

Forme clinice. Clasic, se disting 2 categorii de amiloi-

doze:

a) difuze (poliviscerale, parenchimatoase), care interesează splina, ficatul, rinichii, suprarenalele, apărând în cadrul amiloidozelor secundare;

b) sistematizate (atipice, mezenchimatoase), localizate la piele, mușchi (limbă-macroglosie, cord-cardiomegalie cu fenomene de insuficiență cardiacă), sistem nervos periferic (polinevrită), tub digestiv (diaree, hemoragii digestive), întâlnite în cadrul amiloidozelor primitive.

Se mai descriu: forma cu sindrom nefrotic, cea mai frecvent întâlnită în clinică; forma latentă, forma cu proteinurie izolată, nefropatia glomerulară cronică cu IR, forma cu tromboza venei renale, ce duce la exitus în scurt timp.

Diagnosticul pozitiv de amiloidoză renală se face mai puțin pe criterii etiologice, clinice și biologice (proba roșului de Congo, nu dă întotdeauna rezultate exacte); singurul mijloc de diagnostic este cel histologic (biopsie renală) care evidențiază, mai ales la microscopul electronic, depunerile de amiloid la nivelul mezangiului glomerular sau între membrana bazală, ce apare îngroșată, și celulele endoteliale.

Diagnosticul diferențial se face cu:

1. Sindromul nefrotic primitiv: prezența unei boli amiloidogene și examenul histopatologic lăămuresc diagnosticul.
2. Glomerulonefrita cronică: diferențierea este uneori foarte dificilă (în amiloidoza renală HTA lipsește, hematuria este discretă, iar uremia progresivă).
3. Mielomul multiplu: se prezintă cu o proteinurie termosolubilă, iar imunoelectroforeza permite decelarea și tipizarea paraproteinelor mielomatoase; în același timp există leziuni osoase, hiperproteinemie, VSH foarte accelerat, anemie și plasmocitoză medulară importantă.

Evoluție. Prognostic. Evoluția nefropatiei amiloide este progresivă către IR ireversibilă. Unii factori ar agrava și precipita evoluția, ca de ex. o intervenție chirurgicală, corticoterapia, sărurile de aur, radioterapia.

Tratament.

1. Tratamentul profilactic este singurul eficient: tratarea corectă și energică a tuturor afecțiunilor cu potențial

amilogen. Indicațiile corticoterapiei vor fi cât mai limitate .

2. Tratament curativ specific nu există în amiloidoza renală. Tratamentul cauzal va trebui efectuat ori de câte ori este posibil (tbc, supurații). Chirurgical, se poate eradica total focarul numai când este absentă IR (s-au descris remisiuni prelungite în urma suprimării focarului cauzal).

3. Tratamentul cu agenți imunodepresori. Pornind de la ipoteza originii imunologice, s-a propus pentru încetinirea producerii de substanță amiloidă, administrarea de imunodepresoare (alkilanti, metotrexat), cât și de antipaludice de sinteză (clorochină 60 mg/zi, singură sau asociată cu ciclofosfamida), cu rezultate mulțumitoare.

L I T I A Z A R E N A L A (LR)

Definiție: stare patologică a căilor urinare legată de prezența de calculi, consecința unor tulburări metabolice sau a unor condiții patologice sistemice, care determină excreția unor cantități excesive de săruri sau aminoacizi cu solubilitate redusă în urină - litiază de organism - sau a unor factori favorizanți locali (anomalii morfologice care întrețin staza, infecții reno-urinare, concentrarea excesivă a urinei) - litiază de organ.

După natura lor biochimică, calculii pot fi: calcici, 80-95% (oxalați, fosfați, fosfo-amoniaco-magnezieni, micști), uratici, cistinici, lecitinici, xantinici.

Diagnostic clinic. LR poate evolua asimptomatic sau cu două manifestări majore: colica nefretică și hematuria.

a) Colica nefretică este determinată de migrarea calculului și se caracterizează prin: 1. instalarea este brutală, în plină sănătate (uneori anamneza relevă un factor precipitant: vehicul trepidant, restricție hidrică sau dimpotrivă, cure hidrominerale exagerate); 2. sediul lombar, de obicei unilateral, dar uneori bilateral sau pe flancuri, cu iradieri pe ureter, spre vezică și organele genitale externe; 3. durata: câteva ore până la o zi, dar poate reapare după o pauză de ore sau zile; 4. fenomene urinare asociate: oligoanurie, polakiurie, tenesme vezicale; 5. sînt constante fenomenele

reflexe digestive: greață, vărsături, pareză intestinală pînă la tablouri de subocluzie; în crizele severe sau prelungite pot apare delir și fenomene reflexe vasculare: paloare, transpirații reci, colaps.

b) Hematuria, macro-sau microscopică, însoțește colica nefretică sau, la bolnavii la care există calculi mari bazi-netali, poate apărea independent de orice durere.

Examenul obiectiv pune în evidență: prezența durerii în punctele bazinetoureterale (costovertebral, costomuscular, ureteral superior și inferior; mai rar punctul supraîntraspinos, suprailiac, inghinal); durerea la percuția lombei (Giordano pozitiv); urinichi mare, dureros; eventual contractură a masei musculare lombare; semn negativ important: abdomen suplu, fără apărare musculară (în colică).

Alteori, tabloul clinic al litiazei renale îmbracă manifestări atipice: dureri lombare surde și prelungite sugerînd lombosciatica, sau dureri cu sediul atipic în hipocostru sau în flancuri, anurie sau IRC nejustificată, infecții recidivante și rezistente la tratament, pîonefroză.

Investigațiile paraclinice.

a) Examenul radiologic (radiografia renală simplă, urografia i.v., eventual completate de tomografie), uneori, în cazuri litigioase, pielografia ascendentă sau ex. cistoscopic pot afirma cu certitudine diagnosticul de litiază renală, precizează poziția calculilor precum și răsunetul asupra parenchimului renal și arborelui urinar.

b) Natura litiazei (diagnosticul biochimic). Se bazează pe examenul sedimentului urinar, pe analiza biochimică a calculului eliminat spontan sau îndepărtat chirurgical. În absență, elemente de prezumție pot fi furnizate de cristaluria provocată, pH-ul urinar, cercetarea ionilor: Ca, P, a acidului uric și eventual acidul oxalic, cistina și xantina. Pentru litiaza cistică - sediment: cristale de cistină patognomonice sau pozitivitatea reacției Brand și ex. cromatografie al urinii.

c) Prezența infecției - uroculturi cantitative.

d) Aprecierea stării funcționale (uree, creatinină, acid uric, ioni: Ca, P, fosfataza alcalină etc.).

e) Ultima etapă diagnostică va face distincția dintre litiaza de organ (aparitia calculului de o singură parte, recidiva de aceeași parte, terenul reprezentat de leziuni organice congenitale sau dobândite ale rinichiului sau căilor excretorii) de litiaza de organism (bilaterală, recidivează mai frecvent, teren reprezentat de o boală generală sau anomalie metabolică).

Diagnosticul diferențial.

A. Comportă în forma tipică de manifestare - colica nefretică- eliminarea:

a) în primul rând a unor drame digestive: colica intestinală (colita spastică), pancreatita acută, peritonita acută, ocluzia intestinală, apendicita retrocecală, colica biliară (semne proprii, absența semnelor urinare, rinichi normal la ex. clinic și Rx.);

b) boli genitale: inflamații metroanexiale, sarcina extrauterină, torsiuni anexiale, dismenoree (tuseul vaginal, ex. Rx. tranșează diagnosticul);

c) infarctul renal (vezi p. 558).

d) colicile produse de cheaguri (TBC renourinară, neoplasm renal), debris-urile tisulare (necroza papilară), cazeum (TBC), puroi (pionefroză) sau hidatide (chist hidatic)- intensitate mai mică, nu produc oligoanurie (cu excepția necrozei papilare); Rx tranșează diagnosticul;

e) colicile hidronefrozei intermitente (cuduri ureterale care închid intermitent bazinetul): absența hematuriei (sau existența ei foarte discretă), micțiune terminală abundentă, Rx.;

f) colici produse de procese inflamatorii (edem) ale ureterului (ureterite nespecifice-febră, leucocitoză, leucociturie, sindrom cistic, Rx.).

B. Probleme de diagnostic în formele atipice:

- diagnosticul diferențial al unei hematurii (vezi p. 543);

- durerile lombare surde crează confuzie cu: lombosciatica, discopatie, metastaze vertebrale, morb Pott, mielom multiplu, spondilite, nevralgie crurală; este obligatoriu repetarea sumarului de urină, pentru a decela o hematurie intermi-

tentă și o cristalurie patologică, care justifică apoi explorarea Rx;

- infecție urinară recidivantă și persistentă-regulă obligatorie: căutarea sistematică a unui factor favorizant local; Rx. elucidează diagnosticul.

Complicații. 1. Infecțioase: PN acută sau cronică cu IR ireversibilă, pionefroza, flegmonul perinefretic, septicemie. 2. Mecanice: instalarea în amonte față de obstacol a unei dilatații pielocaliceale; excluderea funcțională a rinichiului (rinichi mut) când calculul produce o obstrucție totală; anurie. 3. Renale: nefropatia obstructivă însoțită de nefrită interstițială cronică.

Tratament. A. Tratamentul medical comportă:

1. Tratamentul colicii nefretice: atropină sulfurică (0,5 mg x 2-3 ori/24 ore, s.c.), papaverină (0,04 g x 3/24 ore) scobutil (1 f 10 mg la 8-12 ore); amestec antispastic: novocaină 1% (10-15 ml), atropină 0,5 mg și papaverină 40 mg administrat i.v.; infiltrațiile splanchnicului lombar (20 ml din sol. 0,5% de novocaină sau xilină); analgetice i.m. sau p.o.: preparate de pirazolon (Algocalmin, Novalgin, Baralgin), Fortral 1-3 fiole/24 ore; Mialgin 1-3 fiole i.m./24 ore sau 1/2 f i.v. în soluție diluată de glucoză izotonică; nu se recurge la morfină (accentuează spasmul musculaturii netede); Clordelazin, administrat p.o. (3 x 1 cp de 25 mg) sau Plegomazin administrat i.m. (1-2 f/zi) pentru suprimarea agitației și efectul de potențare al substanțelor antispastice și analgetice.

Uneori aplicații calde (pernă electrică) pe regiunea lombară dureroasă (eventual chiar o baie caldă) poate calma durerea.

Nu este indicată cura de diureză în faza inițială dureroasă: crește presiunea intrapielică cu rol important în producerea durerii.

După calmarea durerii, se va trece la o analgezie de bază prin administrarea p.o. sau în supozitoare de spasmolitice și analgetice pentru a obține o dilatare și o diminuare a peristalticii căilor urinare (Lizadon, Eupaverină, Buscopan, Scobutil).

În această perioadă este indicată cura de diureză care favorizează migrarea calculului: se va recomanda ingestia de băuturi (apă, ceaiuri de plante cu acțiune diuretică) asociate cu o medicație care reglează dinamica ureterală (Rowatinex, Renogal, Cystenal) astfel încât volumul urinar pe 24 h să depășească 1,5-2 l. Se vor evita apele cu conținut bogat în calciu.

2. Tratamentul infecției urinare asociate: antibioterapie 10-14 zile, în funcție de sensibilitatea germenului, conform antibiogramelor. Dacă nu se obțin rezultate, tratamentul conservator mai poate fi continuat 6-8 săptămâni cu următoarele condiții: obstacolul nu împiedică excreția urinei, iar infecția nu se însoțește de frisoane și hiperleucocitoză, care traduc retenția de urină infectată, cu pericolul distrugerii parenchimului renal; calculul are tendință la migrare. În caz contrar, intervenția chirurgicală se impune. Când calculii nu pot fi îndepărtați chirurgical, terapia antibiotică bactericidă se rezervă perioadelor de pielonefrită acută, în intervale fără tulburări administrându-se terapie bacteriostatică (Nitrofurantoin, Piridium, Hexametilentetramin), în cure alternante, sub controlul uroculturii cantitative.

3. Tratamentul profilactic și metodele de dizolvare a calculilor în funcție de compoziția lor chimică. S-a dovedit eficace în profilaxia recidivelor, acesta diminuând de la 40% la 10%. Urmărește: scăderea concentrației urinare printr-un aport crescut lichidian (cura de diureză); diminuarea aportului substanțelor formatoare de calculi; aport de mediatorii care inhibă cristalizarea; modificarea pH-ului urinar; combaterea infecției.

1. Litiaza calcică: Existența hiper calciuriei va fi cercetată la toți bolnavii care elimină calculi ce conțin calciu; afirmarea ei impune cercetarea cauzei ce o produce: hiperparatiroidism (adenom al glandelor paratiroide): beneficiază de tratament chirurgical; disfuncția tubulară (acidoză renală tubulară): săruri alcaline de sodiu și potasiu; resorbție intestinală crescută (hipervitaminoză D): restricție a aportului alimentar în Ca (regim sărac în lapte și derivate, apă săracă în săruri de Ca); se poate administra fitatul de sodiu

(Phytat DB) 6 g/24 h sau celuloza-fosfat de sodiu (Calcisorb, Reducto) 5-15 g/zi p.o.; tratamentul cu fosfați este contraindicat în cazul când urările sînt alcaline sau infectate; hipercalcemia idiopatică: se va administra un diuretic tiazidic (Hidroclorotiazid, Bendrofluozid) sau hidroxi-izo-indoline (Hygroton), care diminuează excreția renală a calciului; atenție la hipokaliemia secundară! Asociată cu o hipofosforemie, beneficiază de tratamentul cu ortofosfat p.o. (6 g de Na_2HPO_4 + 1,5 g de NaH_2PO_4 în 3 prize pe zi).

În litiaza cu oxalat de calciu, regimul trebuie să diminueze simultan aportul în Ca și oxalat (suprimarea ciocolatei, ceaiului, căpsunilor, spanacului, cacao); se va administra acid succinic (Succinimida): scade oxaluria prin reducerea acidului glioxilic, precursor imediat al acidului oxalic; doza 9 g/zi în 3 prize.

În litiaza fosfatică se indică dieta hipofosforată și administrarea gelului de aluminiu (Lithiagel, Basalgel, Aludrox) în asociație cu diureticele. Urările vor fi acidificate cu mandelamină sau acidolpepsină. Se va combate energic infecția urinară.

Tratamentul litiazei calcice necesită mai mulți ani.

2. Litiaza urică: diureză alcalină abundentă, regimul sărac în purine și proteine este suficient pentru a împiedica recidiva calculilor de acid uric, permițînd chiar disoluția calculilor in situ. Pentru alcalinizarea urinilor se recomandă administrarea bicarbonatului de Na 10-20 g/24 h, soluția Finsenbergh (40 g ac.citric, 60 g citrat de Na, 66 g citrat de K, 6 g extract aurantii și sirop simplu pînă la 600 ml) cu mențiunea de a înlocui citratul de Na cu citratul de K 80-100 ml la bolnavii cu IC și/sau HTA, sau a produsului Uralit-U. În caz de hiperuricemie este indicat Allopurinolul (Milurit, Zyloxic) 300-400 mg/zi. Durata tratamentului: 6-8 luni și mai mult.

3. Litiaza cistică: cură de diureză și alcalinizarea urinii (pH peste 7) cu bicarbonat sau citrat de Na; se poate obține chiar dizolvarea calculilor. Pentru a diminua cistinuria se recomandă D-penicilamina, 1-2 g/zi.

4. Litiaza xantinică: diureză alcalină.

B. Tratament chirurgical. Necesită indicații individualizate de la bolnav la bolnav și consultul cu specialistul urolog. Indicație cu caracter de urgență: colicele nefretice cu anurie care nu au cedat la cateterism ureteral.

Alte indicații ale intervenției chirurgicale: infecții urinare rebele, calculi voluminoși, calculi ureterali fici cu hidronefroză, calcul cu ventil, toate cazurile de litiază ureterală obstructivă în care calculul nu se elimină spontan.

INSUFICIENTA RENALA ACUTA (IRA)

Definiție: reducerea acută a funcției renale sub pragul menținerii unei homeostazii biochimice fiziologice. Componentele sale sînt: o tulburare funcțională, constînd din vasoconstricție renală cu ischemie corticală și o lezare anatomică, necroză tubulară acută.

Semn principal: hiperazotemia însoțită de oligurie sau anurie (diureză sub 100 ml/24 ore). Evoluția spontană se face de obicei către o comă uremică.

Etiologie. IRA poate fi: prerenală, renală și postrenală.

I. Prerenală. Este vorba de condiții circulatorii, care reduc fluxul sanghin renal, cu ischemie renală consecutivă și oprirea secreției de urină; netratate la timp, aceste condiții pot duce la necroză tubulară și eliberarea de nefrotoxine. IRA prerenală are loc în: stări de șoc, insuficiență cardiacă acută, stări de deshidratare, supradozaj de amine vasopresoare, anuria prin vasoconstricție renală reflexă hiperalgică (infarct renal, obstrucție ureterală, șoc traumatic).

II. Renală. Se asociază vasoconstricție renală cu leziuni anatomice: primitiv glomerulare, primitiv tubulare sau secundar tubulare în ischemii prelungite. Circumstanțe etiologice:

a) Aceleași tulburări circulatorii care duc la anurie prerenală, prin intensitatea și durata ischemiei renale, pot duce la alterări anatomice tubulare: "necroza tubulară".

b) Necroze tubulare acute: șocul prelungit, rinichiul de

strivire (crush syndrom), reacții transfuzionale, hemoliza intravasculară, hemoglobinurie și mioglobinurie paroxistică; arsuri grave; intoxicații cu agenți chimici: pesticide (DDT, parathion), tetraclorură de carbon, tricloretilen, Pb, P, As, Hg (sublimatul coroziv) etc.; intoxicații medicamentoase: fenacetină, fenilbutazonă, sulfamide, salicilați în doze masive, antibiotice (neomicină, kanamicină, bacitracină, polimixină), diuretice, administrare în doze foarte concentrate de substanțe osmotice (glucoză, dextran, manitol).

c) Glomerulonefrita acută și IRA din GNC și nefroangioscleroza malignă.

d) Glomerulonefrita acută ocluzivă din diverse colagenoze (LED, PAN) sau din afecțiuni imunoalergice (sindrom Schönlein-Henoch, sindrom Moskowitz, purpura fulminans, în care se produce o angită hiperergică necrozantă sau trombozantă).

e) Pielonefrita acută gravă.

f) Infarctizări renale multiple în: CIVD, embolii sau tromboze arteriale renale de diverse origini.

III. Postrenală. Se produce consecutiv unui obstacol mecanic pe căile excretorii; se întâlnește în: calculoză bilaterală, hipertrofie de prostată, tumori stenoizante afectând ambele uretere, procese ureterale inflamatoare, boala Ormond (fibroza retroperitoneală), cu includerea ureterelor.

Tablou clinic. IRA evoluează în două stadii: faza oligoanurică și faza de reluare a diurezei, marcată la început de poliurie.

În faza oligoanurică tabloul clinic este constituit din asocierea simptomelor afecțiunii cauzale (intoxicație, șoc, glomerulonefrită etc.) cu semnele de intoxicație uremică: oboseală, stare de rău general, cefalee; anorexie, vărsături uneori incoercibile, limbă prăjită, halenă amoniacală, sughiț, diaree, tahipnee, respirație acidozică Kussmaul sau Cheyne-Stokes; diateză hemoragică (de obicei prin CIVD precum și prin fragilitate capilară); pericardită uremică (rară în uremia acută); somnolență, fibrilații musculare, convulsii, stare de agitație psihomotorie, semicomă cu perioade scurte de luciditate, comă în formele foarte grave; se adaugă semnele dezechilibrelor hidroelectrolitice.

Tablou biologic: retenția de substanțe azotate: uremie și hipercreatinemie, care cresc progresiv în scurt timp; acidoză renală: RA scăzută; creșterea produsilor de putrefacție intestinală (indol, scatol, fenol, guanină); tulburări electrolitice: creșterea progresivă a potasiului (reflectată și ECG); sodiul de obicei scăzut; hipocalcemie cu hipermagneziemie; în urină: albuminurie, hematurie, cilindruerie, leucociturie, în funcție de etiologie; radiologic se poate găsi: pulmonar, opacități floconoase "în fluturi"; semn negativ foarte important: la auscultația plămânului nu se găsesc modificări; cardiac: cardiomegalie prin decompensarea inimii sau prezența unei cantități de lichid pericardic.

Evoluția IRA oligoanurică este deosebit de gravă, mortalitatea variind, după autori și etiologie, între 40-70%.

Diagnostic diferențial. Se va face cu:

- uremia extrarenală: apare după vărsături sau diaree importante; hiperazotemia se corectează rapid după administrarea de clorură de sodiu hipertonică; RA normală sau crescută; hipocloremie și hiponatremie;

- comele convulsive: mai ales cele toxice (pesticide, HIN, fenotiazine);

- tulburări neuropsihice apărute la un uremic consecutiv administrării intempestive sau supradozate a unor medicamente: cortizonul, penicilina (comițialitate, tulburări psihice), barbituricele, atropina (delir halucinator), PAS, HIN (tulburări psihice), fenilhidantoina (trismus), haloperidol (contractii generalizate extrapiramidale), comă cerebrală prin hemoragie sau tromboză (supradozare de anticoagulante, hipotensoare).

Tratamentul. În faza oligoanurică, în afară de repausul absolut la pat, măsurile terapeutice în IRA organică instalată comportă: tratament etiopatogenic; tratament fiziopatologic: controlul tulburărilor homeostaziilor mediului intern, până la reluarea funcțiilor renale; tratament simptomatic.

A. Tratamentul etiopatogenic. Trebuie să fie mai ales profilactic, adică aplicat în faza de latență a insuficienței renale și apoi continuat, în caz de apariție a oligoanuriei, paralel cu tratamentul fiziopatologic. El comportă: combate-

rea șocului hipovolemic, a hemoragiilor, a deshidratărilor, a colapsului, a vasoconstricției reflexe sau prin supradoză de vasopresoare (procaină 1% i.v., 10 ml, sau infiltrație lombară cu procaină sau xilină sol. 0,5-1%, 40-80 ml); înlăturarea sau neutralizarea agentului toxic ischemic (spălătură gastrică, antidot, DMP în intoxicațiile cu metale grele), antibiotice (penicilină, ampicilină, oxacilină) în caz de etiologie infecțioasă, administrate în doze medii; îndepărtarea uroobstrucțiilor; heparină în caz de CIVD, glomerulonefrită acută, vasculită alergică (300-400 mg/24 ore).

B. Tratamentul fiziopatologic.

1. Regimul dietetic al anuricului are drept principiu maximum de calorii cu minimum de elemente nocive: apă, sare, potasiu (interzise fructele, zarzavaturile, legumele), proteine. Deci regim glucolipidic fără sare și un minim de apă (500 ml în absența de pierderi extrarenale și diureză), cu o cantitate de 2000 de calorii/zi, constând din: orez fiert sub formă de pireu, paste făinoase, unt, untdelemn, câțiva biscuiți, zahăr, eventual dulceață. Pâinea, lactatele, ouăle, carnea, peștele vor fi suprimate.

Dacă bolnavul nu poate înghiți sau vomită, calea orală va fi înlocuită prin administrarea regimului pe sondă. În comă sau precomă, precum și în caz de diaree, se va administra glucoză 5%, i.v., ritmul de perfuzare netrebuind să depășească 0,4 g glucoză/kilocorp/oră. Dieta va fi suplimentată cu vitamine.

2. Echilibrul hidric. Cantitatea de lichide în 24 de ore în caz de anurie totală va fi de 500 ml. La aceasta se va adăuga: eventuala diureză, pierderile patologice (vărsături, diaree, aspirații gastroduodenale și 50-60 ml pentru fiecare grad de febră). Când calea orală nu este posibilă, cantitatea necesară de lichide se va da i.v., în perfuzie lentă, sub formă de glucoză 20%; idealul este să se obțină o pierdere ponderală zilnică în jur de 300 g.

Eventuala depleție hidrosodată se suspicionează când scade TA și umplerea venoasă a jugularelor și a venelor mînilor și picioarelor se face defectuoasă; anamneza indică vărsături, diaree, hipertermie, transpirații; biologic, semnul

cel mai caracteristic este creșterea proteinelor serice. Corectarea hipovolemiei se va face atent (ideal, sub controlul presiunii venoase centrale).

3. Sodiul: dacă la început nu există retenție excesivă de Na, se vor da 800 mg-1 g (30-40 mEq) ClNa/24 ore, în perioada anurică; în caz de edeme importante: 300-500 mg (10-20 mEq)/24 ore; în caz de pierdere de Na sau IR funcțională se va da ClNa în funcție de Na plasmatic.

4. Tratamentul hiperkaliemiei. Trebuie făcut foarte prompt, mai ales când există o dezvoltare rapidă a hiperkaliemiei atestată electrocardiografic. Se vor administra: 50-100 ml calciu gluconic 10%, în 15 min. și bicarbonat de Na 2-3%, 10-50 ml (scad potasemia prin alcalinizare); perfuzie de soluție glucozată hipertonică 25-50 g i.v. asociată cu insulină, 10-20 UI; sulfat de polistiren 60 g + 100 g sorbitol, p.o.; această medicație poate fi dată și pentru a preveni hiperkaliemia. Atenție la cardiaci digitalizați!. Se pot combina toate aceste trei mijloace.

Când potasiul atinge 7 mEq/l, indicație absolută de rinichi artificial.

5. Corectarea acidozei: se va face în principiu când rezerva alcalină scade la 15 mEq/l, iar pH-ul sub 7,25. Se poate administra Na bicarbonic sol. 14%, 200-300 ml/zi, dar sub controlul permanent al pH-ului sanghin, pentru a nu se produce alcaloză. Este suficient să se realizeze o RA de 18 mEq/l. Supradozarea poate duce la manifestări tetanice; de aceea se va asocia calciu gluconic; de asemenea, supradozarea poate da tulburări psihice, comițiale, eventual chiar edem pulmonar. Din acest motiv este de preferat să nu se depășească un ritm de perfuzie de peste 50 mEq NaHCO_3 pe oră.

Dat fiind că sodiul din bicarbonat poate produce edem celular sau interstițial, iar THAM-ul poate agrava hiperkaliemia, deci este rar indicat în caz de acidoză gravă, se preferă dializa extrarenală, aceasta permițând corectarea, în același timp, și a unor dezechilibre hidroelectrolitice.

Măsurile conservatoare de mai sus nu vor fi încercate decât în măsura în care nu există încă de la început indicație de epurare extrarenală sau starea clinică și biologică

tind să se amelioreze. In caz contrar, se va recurge la metode de dializă extrarenală.

Indicațiile hemodializei sînt:

- Indicații clinice: tulburări respiratorii exprimate prin respirație de tip acidotic Kussmaul; tulburări nervoase (agitație, tresăriri musculare, depresiiune), anunțînd instalarea precomei și a comei; complicații abdominale (peritonită circumscrișă, meteorism foarte accentuat, ileus, vărsături frecvente și abundente).

- Indicații biologice: cînd ureea sanghină crește rapid către 2 g/l, sau kaliemia atinge 7 mEq/l, sau RA scade sub 12 mEq.

Dializa peritoneală este mult mai puțin eficientă; va fi rezervată cazurilor cu sîngerări gastrointestinale sau cu simptome cerebrale accentuate, mai ales cînd se bănuiește o sîngerare intracerebrală.

C. Tratamentul simptomatic.

1. Tratamentul medicamentos al anuriei. Două substanțe au fost propuse: manitolul, care provoacă diureza prin stimulare osmotică, și un diuretic, furosemid, în doze foarte ridicate.

a) Manitolul este indicat numai în faza incipientă a IRA, cînd este de presupus că nu s-au constituit complet leziunile anatomice, deci imediat după agresiunea inițială, înainte de a se instala oligoanuria. Se perfuzează din sol. 10%, 100-150 ml, în 3-4 ore (maximum 500 ml/24 ore) alternîndu-se cu sol. electrolitice echilibrate (manitolul provoacă fugă de Na^+ , Cl^- , K^+).

b) Furosemidul: a redus substanțial numărul bolnavilor oligoanurici supuși epurării extrarenale, permițînd în numeroase cazuri reluarea diurezei; două condiții se cer: precocitatea administrării și corectarea prealabilă a altor dezordni fiziopatologice, ca hipovolemia și starea de șoc. Posologie recomandate: 2 g în 2 ore; 150 mg, i.v., tot la trei ore, timp de 12 ore; 120 mg, i.v., repetate, în caz de răspuns, la 3-4 ore pînă la doza de 1-3 g în 24 ore; pentru a evita accidentele unei deshidratări, se va măsura debitul urinar orar și se va face perfuzie echivalentă cu glucoză 5% + 6 g ClNa și

1,50 g CLK/l (sub controlul electrolitemiei).

2. Antibiototerapia. Se vor folosi în doze moderate antibioticele care au o toxicitate renală redusă: penicilină, ampicilină, oxacilină, eritromicină.

3. Respirația Cheyne-Stokes: miofilin, 1-2 fiole, i.v.

4. Greața și vărsăturile: largactil, 25 mg, i.m., înaintea meselor cu 1/2 oră.

5. Fasciculațiile musculare: calciu gluconic i.v.; dacă se asociază cu semne de tetanie: largactil; când nu cedează și apar și convulsii: indicație de dializă extrarenală.

6. Stările de agitație, stările confuzionale: diazepam sau hidroxizin, i.v.; largactil, i.m.; cloralhidrat (1,5-2 g) în clismă cu julep gumos 30 g. În caz de eșec al acestor medicații, dializă extrarenală.

Ce trebuie evitat în IRA: forțarea diurezei prin lichide abundente (pericol de hiperhidratare); administrarea in-tempestivă de electroliți, fără un control biologic riguros; corticoizii; antibioticele care sînt nefrotoxice în IR; digitalicele: pericol de tulburări de ritm foarte grave.

Tratamentul IRA în stadiul poliuric. Restabilirea funcțiilor renale, anunțată de poliurie, apare în medie după 12-14 zile de anurie.

Tratamentul în această fază are drept scop trecerea progresivă la un regim dietetic mai larg, crescîndu-se cantitatea de apă, sare și potasiu, în funcție de diureză (eventual, ionogramă sanghină și ionogramă urinară). Lucrul acesta se va efectua introducînd mai întîi fructe care aduc apă, elemente minerale și, mai ales, potasiu.

În principiu regimul va fi ușor hipercaloric, hiperglu- cidic, normolipidic, hipoproteic, hiposodat. Pentru a evita hipokaliemia, care se produce în acest moment, alături de fructe se vor adăuga zarzavaturi, sucuri. Clorura de sodiu se va introduce progresiv în alimentație, bolnavul ajungînd la un regim normal sărat cînd diureza atinge 1-1,5 l. În ceea ce privește aportul hidric, bolnavul va fi lăsat să bea după sete (500-800 ml peste pierderile totale zilnice). Proteinele animale se introduc cînd ureea ajunge în jur de 1,50 g, înce- pînd cu 0,50 g/kilocorp/zi (albug de ou, iaurt, carne). Apoi

regimul va fi îmbogățit progresiv, evitând aporturile exagerate de apă și sare. Cîteva săptămîni va fi necesar un aport zilnic de 3-5 g potasiu.

INSUFICIENTA RENALA CRONICA (IRC)

Termen final, comun evoluției unui mare număr de nefropatii cronice, implicînd o alterare ireversibilă și o scădere progresivă a numărului nefronilor funcționali, IRC cuprinde ansamblul manifestărilor clinico-biologice datorate incapacității rinichilor de a menține normală compoziția mediului intern.

Cauzele principale care duc la distrucția parenchimului renal sînt (în ordinea importanței): 1. Nefropatiile interstițiale, în care primul loc îl ocupă pielonefritele cronice. 2. Nefropatiile glomerulare primitive și secundare, în special GNP. 3. Nefropatiile vasculare (nefroangioscleroze), consecința evoluției cronice a unei HTA (indiferent de origine). 4. Nefropatii congenitale: rinichi polichistic, cel mai frecvent. 5. Alte nefropatii: nefropatie endemică balcanică, IRA.

Evoluția către cronicitate a acestor afecțiuni duce la leziuni secundare atingînd ansamblul nefronului, precum și la ștergerea gradată a particularităților fiecărei nefropatii, cu instalarea unor alterări funcționale uniforme. Dat fiind că rinichii posedă o capacitate funcțională larg excedentară, leziunile renale responsabile de IR pot evolua mult timp, înainte ca funcțiile rinichiului să apară net deficitare. Este stadiul de insuficiență funcțională renală (IR latentă) caracterizat printr-o scădere a rezervei renale, evidențiable numai prin clearance-uri, probe de concentrație și diluție, test PSP; ureea și creatinina rămîn în limite normale. Această fază se prelungește pînă cînd funcția globală a rinichilor este redusă cu 50-60%. Stadiul al doilea este considerat ca fiind debutul IR propriu-zis, IR compensat, în care rinichii mențin cu dificultate funcțiile lor excretorii și reglatorii, apărînd hiperazotemie moderată, ușoară anemie, poliurie și nicturie (Cl.creatinină=50-30 ml/

min). Echilibrul nu mai poate fi susținut nici în condiții normale, apărînd o creștere mai marcată a azotemiei, însoțită de acidoză, hiponatremie, hipocalcemie și hiperfosforemie, anemie gravă, izostenurie. Stadiul terminal al IRC este sindromul uremic, în care pe primul plan se instalează manifestările clinice. Se observă două grupuri de sindroame: cele care rezultă din imposibilitatea rinichilor de a asigura funcția lor excretorie și reglatoare (oligurie, edeme, acidoză, hipocalcemie, hipermagneziemie) și cele care se datoresc retenției de substanțe toxice (manifestări psiho-neurologice, simptome digestive, dezordini hematologice, tulburări gastro-intestinale, semne cutanate, osoase).

Tablou clinico-biologic

A. Consecințele biochimice ale IRC

a) Retenția azotată apare ca un mecanism compensator, explicabil prin faptul că necesitatea eliminării aceleiași cantități de metaboliți în condițiile scăderii capacității de epurație (scăderii volumului FG), implică creșterea concentrației acestor substanțe în ultrafiltratul glomerular.

Creșterea ureei și creatininei nu pot fi legate de manifestările clinice ale IRC. Mai strîns corelată cu aceste manifestări pare a fi creșterea acidului guanidino-acetic, a acizilor fenolici, indicanului, aminoacizilor aromatici, acidului oxalic și a unor polipeptide cu greutate moleculară mică. Ureea și creatinina reprezintă martorii ușor măsurabili ai acumulării acestor metaboliți toxici.

b) Dezordinile hidroelectrolitice

i. Eliminarea apei. Scăderea puterii de concentrație a urinei este un deficit funcțional constant și precoce al IRC, fiind datorat procesului de diureză osmotică, prin creșterea încărcăturii apoase și ionice pe nefron funcțional, dar și unei scăderi a capacității de reabsorbție a apei la nivelul tubului distal și colector, datorată alterării irigației sanghine a zonei medulare cu perturbarea sistemului multiplicator în contra-curent (scade gradientul de osmolaritate cortico-papilar). Scăderea puterii de concentrație determină, la rîndul ei, poliuria: rinichiul este obligat să excrete un volum de apă mai mare pentru a elimina produșii metabolici. Vo-

lumul urinar poate atinge 50-60% din vol. FG în loc de 1% cît este normal. Această poliurie rămîne relativ moderată, 3-4 l/24 h (nici nu poate fi mai mare pentru că numărul de nefroni funcționali este mic). Astfel insuficientul renal este foarte sensibil la variațiile de aport hidric: restricția hidrică, pierderile prin vărsături, diaree, modifică foarte puțin diureza determinînd apariția pe neașteptate a unei stări de deshidratare severă, iar un exces de aport conduce rapid la o hiperhidratare.

Intr-un stadiu mai avansat este alterată și puterea de diluție, hipostenuria evoluează către izostenurie, osmolaritatea urinară devenind fixă, identică cu cea plasmatică (300 mOsm = 1000); rinichii sînt total incapabili de a-și adapta volumul urinar la nevoile de hidratare ale organismului.

2. Sodiul. Dacă bolnavul cu IRC poate într-o anumită măsură să-și adapteze echilibrul sodic, această zonă de adaptare este foarte îngustă și în același timp, mult mai puțin promptă. La un aport zilnic de 2-8 g sare, echilibrul sodic este menținut multă vreme stabil. Pe de altă parte, în IRC există o pierdere urinară crescută de sodiu concomitentă însă cu o incapacitate de a elimina o supraîncărcare sodată. Dacă reabsorbția proximală de Na este scăzută prin creșterea sarcinii osmotice excretate pe nefron intact, în același timp există factori care, la nivelul tubului distal, favorizează reabsorbția Na (mai ales hiperactivarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron). Este prezentă deci o acțiune simultană a unor factori care au un efect diametral opus și a căror rezultat este pierderea unei cantități obligatorii și fixe de Na: 10-20 mEq/zi. Orice ingestie în plus va determina o retenție sodică, agravînd HTA, declanșînd o insuficiență cardiacă sau producînd edeme, orice ingestie în minus sau pierdere excesivă (vărsături, diaree) implicînd o depleție de sodiu. Diagnosticul pierderii de Na se va face măsurînd natriureza: o natriurie mai mare de 5-10 mEq/l, concomitentă unei depleții volemice importante și/sau unei hiponatremii, fiind foarte sugestivă.

3. Potasiul. Pierderea și excreția de K este remarcabil

conservată, și chiar la distrucției renale de 80-90%, K plas-matic poate rămâne normal sau numai ușor crescut.

a) Hiperkaliemia nu apare, în general, decât în faza terminală, mai ales la bolnavii oligurici. Totuși, o supra-încărcare cu K nu poate fi excretată normal, un exces de a-port, o creștere a catabolismului, un puseu important de aci-doza sau administrarea de diuretice care inhibă secreția al-dosteronului, ducând rapid la o hiperpotasemie.

b) Hipopotasemia apare în trei circumstanțe principale: pierderi extrarenale asociate cu deficit de aport, tratament nerățional cu diuretice și când cauza principală a IRC este o pielonefrită cronică, în care există o pierdere obligatorie de K urinar.

III) Acidoza renală. Se caracterizează prin: apariție tardivă, instalare insidioasă, stabilitate îndelungată a tul-burărilor acido-bazice minime. Instalarea acidozei se dato-regte pierderii progresive a capacității rinichiului de pro-ducere a acidității titrabile, apoi scăderii capacității de a reabsorbi bicarbonații, și finalmente, scăderii FG (pe măsură ce alterările renale se agravează) a anionilor neresorbabili acceptori de ioni H^+ (fosfați, sulfăți). Concentrația sanghi-nă a HCO_3^- ajunge să scadă în jur a 16-20 mEq/l. Apariția unei hiperventilații alveolare compensatorii, care duce la scăderea pCO_2 , face ca pH-ul să nu fie decât moderat scăzut. Dacă pro-ducția de acizi crește în mod acut (diaree, episoade febrile), acidoza poate deveni foarte importantă alterând contractili-tatea miocardică și favorizând apariția tulburărilor de ritm. Pe plan clinic acidoza se manifestă printr-o dispnee cu hi-perventilație, care poate lua aspectul unei respirații Kussmaul.

IV) Dezordinile metabolismului fosfo-calcic: osteodis-trofia renală. Hiperfosforemia și rezistența la vit.D sînt cei doi factori principali responsabili. Hiperfosforemia apa-re când FG scade sub 25 ml/min, ea ducând la depășirea produ-sului de solubilitate fosfo-calcică, cu precipitarea Ca în organism și hipocalcemie secundară. Scăderea Ca stimulează paratiroidalele, crescînd secreția de parathormon, care la rîn-dul lui stimulează rezorbția osteoclastică și osteoliza oste-ocitară. Apar două tipuri de leziuni osoase: 1. osteomalacia=

matrice osoasă necalcificată, survine într-un stadiu relativ precoce al IRC și 2. osteita fibroasă = arhitectură osoasă remaniată și deformată, survine într-un stadiu mai avansat. În plus pot apărea calcificări metastatice în mușchi, tendoane, sinoviale. Pe plan clinic apar dureri osoase, iar în caz de leziuni întinse apar perturbări grave ale aparatului locomotor, cu atrofie musculară și fracturi spontane. Radiologic: focare de osteoliză, hiperostoză sau osteoscleroză a marginilor superioare și inferioare ale vertebrelor. Un indice precoce al osteopatiei renale este creșterea fosfatazei alcaline.

6) Magneziul. Administrarea de laxative pe bază de Mg poate să ducă la o hiperмагниезіеміе (clinic: slăbiciune musculară, atenuarea progresivă a ROT, somnolență, chiar comă asociată cu depresie respiratorie). Scăderea magneziemiei, în caz de insuficiență de aport, diaree, vărsături, poate da mișcări atetozice, tremurături musculare difuze, convulsii (greu de diferențiat de tulburările neurologice).

B. Manifestările clinice ale IRC.

1. Simptome neuro-psihice: a) polinevrita periferică, localizată la membrele inferioare (parestezii sub formă de înțepături și furnicături, dureri sub formă de arsuri, senzație de prurit difuz; mai târziu apare o neuropatie senzitivomotrică); b) atingeri musculare sub formă de crampe repetate, fasciculații și tremurături; c) tulburări psihice: iritabilitate, memorie deficitară, apoi tulburări de caracter și comportament, episoade euforice alternând cu depresii; în stadiile terminale apar dezorientare și confuzie crescândă, până la somnolență, comă vigیلă și apoi coma carus. Miocloniile (la nivelul diafragmului dau un sughiț incoercibil) preced apariția unor zone de decerebrare.

Hiponatremia, acidoza, deshidratarea, administrarea necontrolată de droguri sedative pot precipita o stare comatoasă, care nu trebuie confundată cu cea datorată fazei terminale a IRC (ameliorarea acestor tulburări corijează rapid starea bolnavului).

2. Simptome digestive. Anorexia, grețurile și vărsăturile matinale, diareea sînt simptome obișnuite în uremie, putînd

duce la deshidratare severă. Sînt datorate iritării gastro-intestinale de către amoniac, rezultat din ureea scindată de către bacteriile intestinale. Din aceeași cauză apar ulcerări ale mucoasei bucale și ale parotidelor.

3. Manifestări cardio-vasculare. a) Pericardita, consecință directă a retenției azotate, se manifestă prin dureri retrosternale surde, dar mai ales prin frecături pericardice intense. b) O insuficiență cardiacă progresivă se greează îndeosebi pe o cardiopatie hipertensivă. c) HTA este frecvent asociată sau precede IRC, accentuînd evoluția nefropatiei.

4. Manifestările respiratorii. Frecvent, aspect radiologic tipic: opacități dense, omogene, bilaterale, ce pornesc din hil către periferie în formă de "fluture", lăsînd liberă către pleură o zonă îngustă hiperaerată. Este aspectul numit "plămîn uremic" ("fluid-lung"), ce ține de un exudat fibrinos interstițial legat de o retenție azotată importantă și de o hiperhidratare. Semnele stetacustice sînt însă minime.

5. Manifestări hematologice. a) Anemia, manifestare constantă în IRC (p. 306). b) Tulburări de coagulare, frecvente în IR terminală, se manifestă prin hemoragii la nivelul pielii, mucoaselor buco-naso-faringiene și gastro-intestinale. Rezultă dintr-un deficit calitativ al trombocitelor (inhibiția factorului 3 plachetar și un defect de adezivitate) și prin creșterea fragilității capilare. Factorii responsabili sînt ușor dializabili.

6. Manifestări cutanate: papule mici, vezicule, uremide, echimoze, purpuri și cel mai caracteristic, culoarea galben-murdar a tegumentelor (prin anemie și acumulare de urocromogen). Un prurit intens, rezistent la tratament, poate chinui bolnavul (depozite cutanate de Ca).

Toate manifestările clinice descrise anterior nu sînt decît rareori prezente la același bolnav.

Cîteva principii în diagnosticul IRC

a) Dozarea ureei sanghine este testul care ridică cel mai frecvent suspiciunea unei IRC latente. Dar nivelul azotemiei constituie doar un test de orientare, urmarea lui logică fiind dozarea creatininemiei. Persistența incertitudinii

cere determinarea clearance-ului ureei sau, de preferat, al creatininei (valorile lor trebuie corelate cu debitul urinar). Se poate vorbi de IRC cînd $Cl_{creatininei}$ este mai mic de 60 ml/min.

N.B. Este mai bună o dozare bine făcută a creatininemiei decît un clearance aproximativ.

b) Interogatoriul dă date foarte prețioase pentru diagnosticul etiologic: GN acute și cronice, pielonefrite, obstrucții pe căile excretore, polichistoze și nefropatii familiale, locurile unde trăiesc pacienții (nefropatia de Balcani), boli sistemice (diabet, LED), consum de medicamente nefrotoxice, HTA necontrolată etc.

c) Depistarea unei boli supradăugate sau a unei complicații care suplimentează pentru moment IRC, dar care sînt reversibile: 1. scăderea volumului circulant eficace: regim fără sare, vărsături, diaree, insuficiența cardiacă globală; 2. infecție urinară: prescripția unei medicații nefrotoxice; 3. obstacole pe căile excretore (litiază, adenom de prostată).

Tratamentul IRC

Astăzi, grație hemodializei periodice, insuficientul renal cronic nu mai este privit ca un veritabil condamnat, ci chiar dacă evoluția spontană a nefropatiei cauzale nu poate fi încă oprită, bolnavul poate fi menținut în condiții de viață cît mai normale.

Tratamentul conservator

1. Recomandări generale: limitarea activității fizice; prelungirea repaosului la pat; evitarea frigului și intemperiei, infecțiilor intercurrente; este total contraindicată vaccinarea.

Toleranța medicamentoasă este foarte scăzută în IRC. Medicamentele vor fi date numai cînd sînt strict necesare, și cu mare prudență, mai mult de o treime din manifestările neuro-psihice în IRC sînt secundare intoleranțelor medicamentoase. Medicamentele cele mai periculoase sînt: antibioticele aminozidice, cefaloridina, nitrofurantoinul, sulfamidele hipoglicemizante, digitalicele (Digoxin) și barbituricele cu acțiune prelungită (vezi și IRA, p. 584). Sînt foarte utile tabelele care calculează doza de administrat în funcție de

Cl. creștininei. Se vor evita asocierile medicamentoase.

2. Regimul dietetic corect constituie baza tratamentului conservator.

a) Restricția de proteine nu este similară cu un regim fără carne. Nu carnea, ouăle, laptele sînt interzise, ci aportul de proteine vegetale care cresc în mod inutil reziduurile azotate neeliminabile. Este util a se folosi pîinea și pastele făinoase "aproteice", preparate din făină fără gluten. Mult timp nu este necesară nici o restricție proteică, ea urmînd a fi începută cînd Cl.cr. scade sub 30 ml/min și adaptată în funcție de gradul insuficienței renale (vezi tabelul XXVIII). Se recomandă 350-400 g glucide pe zi și 80-90 g lipide, cu o suplimentare a aportului de ^{vitamine}proteine. Pentru stabilirea practică a unui regim se poate folosi tabelul XXIX.

b) Aportul hidric cotidian trebuie să se adapteze poliuriei care însoțește IRC, evitînd riscul deshidratării sau al intoxicației cu apă. Va fi reglat după sete și va fi repartizat uniform în 24 h (bolnavul va bea o cantitate de apă după fiecare micțiune nocturnă). Urmărirea echilibrului hidric se va face prin determinarea zilnică a greutății, volumului urinar și controlul prezenței eventualelor edeme. Limitarea lichidelor se face numai în faza terminală, oligurică, a IRC.

c) Aportul sodat nu va fi limitat strict decît în caz de HTA, insuficiență cardiacă congestivă, edeme. În celelalte cazuri trebuie adaptat pierderii urinare obligatorii de Na, norma unei diete hiposodate aplicate de principiu fiind total gresită. Cel mai bine este ca această adaptare să se facă după natriureza din 24 h (17 mEq Na corespund la 1 g NaCl) și toleranța clinică (greutate, TA). Pentru un control mai strict se poate, de exemplu, prescrie un regim desodat la care se adaugă un anumit număr de tablete de 1 g NaCl.

d) Aportul de potasiu. Pentru prevenirea unei hiperkaliemii vor fi evitate: alimentele care conțin mult K (fructe uscate, banane, ciocolată), "sarea de regim" fără Na dar cu K, prescrierea unor diuretice distale ce conservă K. În hiperkaliemii se administrează rășini schimbătoare de ioni: sulfat de polistiren sodic (Kayexalate) 20-60 g/zi. În cazuri acute: perfuzii cu sol. glucozată și insulină, cu soluții de bicarbo-

Tabelul XXVIII.- Aportul proteic și caloric al dietei în raport cu gradul IRC (adult, fără complicații) (după D'Amici)

| | Azotemie uree mg% | Creatinine- mie mg% | FG Cl.cr.ml/min | Dieta Proteine g/kgc/zi | Calorii cal/kgc/zi |
|----------|-------------------|---------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|
| Faza I | sub 60 | sub 2,5-3 | peste 30 | liberă, cel puțin 1 g | liberă |
| Faza II | 60-100 | 3-4 | 30-20 | 0,85 | 30 |
| Faza III | 100-200 | 4-10 | 20-5 | 0,5-0,6 | 35 |
| Faza IV | peste 200 | peste 10 | sub 5 | 0,3-0,4 | 35-40 |

Tabelul XXIX.- Regim de restricție proteică

1. Alimente permise în cantitate controlată

- fiecare porție indicată conține 5 g proteine;
- în fiecare zi se vor consuma la alegere: -x porții din gr.A
-y porții din gr.B

| Grupa A | | Grupa B | |
|---|--------|------------------------------------|-------|
| -Lapte | 150 ml | -Pâine albă nesărată | 70 g |
| -Ouă | 1 buc | -Făină | 50 g |
| -Carne proaspătă (pasăre, vită, porc inclusiv ficat, rinichi limbă) | 25 g | -Biscuiți fără sare (10 g fiecare) | 5 buc |
| -Peste | 30 g | -Gris | 40 g |
| -Iaurt (140 g) | 1 buc | -Paste făinoase | 50 g |
| -Smântână | 200 g | -Orez | 70 g |
| | | -Cartofi | 250 g |
| | | -Mazăre verde | 75 g |
| | | -Fasole verde | 200 g |
| | | -Ciuperci | 125 g |

2. Alimente permise după dorință, fără restricții:

a) Legume proaspete și crudități: varză, morcovi, sfeclă roșie, spanac, ridichi, roșii, castraveți, dovlecei, anginare, sparanghel; b) fructe proaspete: mere, prune, struguri, pere, caise, pierșici etc; c) dulciuri: zahăr, dulceață, miere de albine, geluri de fructe; d) grăsimi: unt, ulei de măsline, untură topită; e) diverse: ceai, cafea, condimente fără sare, ierburi aromate.

3. Alimente interzise: cărnuri conservate, sărate, afumate; legume conservate (murături, varză acru), legume uscate; condimente sărate; fructe uscate; alcool.

nat (acidoză gravă) sau administrarea de gluconat de Ca; cel mai bine însă: dializă. În cazurile rare de hipopotasemie: aport de K per os (1 g K = 1,9 g KCl = 3,3 g citrat de K = 6 g gluconat de K), spironolactone.

3. Tratamentul acidozei. Medicația alcalinizantă trebuie dată cu mult discernământ și sub control repetat, dat fiind riscurile pe care le comportă supraîncălcarea rapidă cu Na, tetania, alcaloza prin supradozare. De aceea este preferabil să se lase să persiste o stare de acidoză ugoară care este bine tolerată. Când bicarbonații plasmatici scad sub 18 mEq/l, se poate administra bicarbonat de Na 2-4 g/zi sau, mai bine, carbonat de Ca 5 g/zi. Pentru a preveni accesele de tetanie se va administra zilnic, i.v., 10-20 ml gluconat de Ca sol.10%.

4. Tratamentul tulburărilor fosfo-calcice. Trebuie să fie precoce, de îndată ce FG atinge 30-40 ml/min (creatinemie de 3-4 mg%) și constă într-o triplă asociere: hidroxid de aluminiu (Alucol, 2-5 g/zi), Ca și vit. D. În plus, se va da o dietă hipofosforică cu evitarea produselor lactate, ciupercilor, cerealelor complete. Fosforemia trebuie controlată și menținută între 30-40 mg% pentru a nu risca o depleție fosforică excesivă ce ar accentua osteomalacia.

Suplimentul de Ca (1 g/zi) se dă sub formă de carbonat de Ca (1 g carbonat de Ca=400 mg Ca; 1 g lactat de Ca=130 mg Ca; 1 g gluconat de Ca=90 mg Ca).

Vitamina D în doze mari (vit. D₃ 10.000-20.000 chiar 50.000 UI/24 ore) va fi dată la bolnavii cu osteodistrofie manifestă radiologic și confirmată prin biopsie osoasă. Tratamentul se întrerupe când FA^x se normalizează, pentru a evita hipercalcemia și calcificările metastatice.

Paratiroidectomia este indicată în caz de hipercalcemie rebelă, calcificări metastatice evolutive sau prurit sever când aceste anomalii sînt însoțite de o creștere a parathormonului circulant.

5. Controlul hiperuricemiei (ac. uric peste 8 mg%) se face cu allopurinol (Milurit, Zyloric) 100-400 mg/zi în tratament continuu, asociind în primele 10 zile o colchicinoterapie (1 mg/zi). Nu se vor folosi uricozuricele.

FA^x = fosfataza alcalină
serică.

Valentia - 43614

6) Tratamentul tulburărilor cardio-vasculare

a) HTA. Se preferă antihipertensivele care mențin un flux sanguin renal normal: betablocantele, reserpina, hidralazina; Alfametildopa, Clonidina. Diureticele au o indicație menținută, administrarea lor implicând riscul unei depleții sodate excesive. Când creatininemia crește peste 3-4mg%, diureticele tiazidice nu mai sînt eficiente, furosemidul fiind singurul de utilizat. Doza de administrare: 40-80 mg/si la o creatininemie de 3-5 mg%, 80-120 mg/si cînd IRC este mai avansată și chiar mai mult cînd se încearcă eliminarea unei încălcări circulatorii sau a unui EPA. Diureticele distale ce favorizează reabsorbția de K (Spironolactonă, Amilorid, Triamteren) sînt periculoase. Uneori este mai utilă și mai avantajoasă menținerea normală a TA fără diuretice, asociind unui betablocant (Propranolol 80-160 mg/si) dihidralazina (Hipopresol 50-200 mg/si) sau metildopa (Aldomet, Dopagyt 250-750 mg/si).

În caz de crize hipertensive: Catapresan 0,15-0,5 mg, i.v. sau Verapamil (Isoptin) 5-10 mg, i.v..

b) Insuficiența cardiacă se tratează prin restricție de sare, administrarea de diuretice și digitalice. Se preferă digitalicele cu acțiune rapidă (Lanatozid C) și digitoxina (ce elimină la nivelul ficatului). Cînd azotemia crește peste 100 mg% celelalte preparate digitalice se administrează în doze reduse pînă la 50% din dozele normale. Dintre diuretice: Lasix (pînă la 1000 mg/24 ore).

c) Pericardita: hemodializă.

7. Tratamentul factorilor agravanți. Reprezintă unul din aspectele cele mai importante ale tratamentului medical conservator al IRC, cercetarea și suprimarea factorilor agravanți ducînd la o ameliorare spectaculară a stării bolnavului.

Depleția hidrosodată, secundară vărsăturilor, diareei sau unui regim desodat nesecvat este cauza cea mai frecventă a majorării funcționale a IRC. Se vor administra i.v. soluții saline în cantități adecvate și, odată bolnavul echilibrat, va fi determinată excreția urinară obligatorie de Na pentru a adapta regimul alimentar. Grețurile și vărsăturile vor fi combătute prin administrarea de clorpromazină (Clordelazin,

Largactil 25-50 mg/zi), Torecan, Emetiral, novocaină 1%. În caz de vărsături frecvente: post complet și administrarea de lichide, electroliți și calciu pe cale parenterală pentru 1-2 zile. Diareea se va trata cu: T-ra opii 2 x 10 pic/zi, cărbune medicinal, saposan 3 x 2 dr/zi.

Acidoza va fi corectată rapid prin perfuzie i.v. de bicarbonat sau lactat de Na molar și administrarea de răgini schimbătoare de ioni pentru a scădea K. Se va trata energetic un puseu de pielonefrită cu doze de antibiotic adaptate funcției renale.

8. Alte tratamente

a) Complicațiile neuro-musculare. În insomnii vor fi administrate droguri care nu se excretă la nivelul rinichiului: Diazepam, cloralhidrat. În caz de convulsii (frecvente în stările de hiperhidratare): sîngerare 300-400 ml, Hidroxizin, Diazepam, Meproamat sau Clorpromazină în doze mici repetate; difenilhidantoină (100 mg/zi) la cei predispuși. Polinevrita uremică este rezistentă la orice medicație, necesitînd un tratament preventiv, precoce, prin hemodializă periodică.

b) În primele două stadii ale IRC se poate administra o medicație anabolică (Madiol, Dianabol 25-75 mg/zi, 2 săptămîni la rînd).

c) Sughitul: Largactil 25-50 mg i.m. sau i.v. x 1-2/24 ore, dihidrobenzoperidol 1 mg i.v.

d) Pruritul: antihistaminice.

e) Anemia: Decadurabolin 100 mg săptămînal, mai multe luni. Preparate de fier (cînd fierul este scăzut), acid folic 10 mg/zi. Transfuzii de masă eritrocitară numai cînd Hb scade sub 7 g (peste 7 g anemia în IRC fiind foarte bine tolerată).

f) Stările hemoragice nu au un tratament medical eficient, fiind ameliorate doar temporar de transfuziile de sînge proaspăt, concentrat plachetar și restul terapiei coagulante standard. Numai hemodializa are efect (înlătură factorul toxic).

Epurarea extrarenală. Cînd funcția rinichilor scade de așa natură, încît nu se mai pot corecta acceptabil de-

zordinile metabolice, sau cînd restricția proteică necesară acestei corectări riscă să determine o subnutriție, tratamentul medical trebuie să cedeze locul hemodializei periodice.

În practică, recurgerea la hemodializă cronică se discută în fața oricărei IRC cunoscută. Trecerea la hemodializă se va face cînd creatinina plasmatică atinge 12-14 mg% (FG 10 ml/min). Fiecare caz trebuie însă evaluat individual (de ex. în caz de neuropatie uremică hemodializa va fi mai precoce). Tendința actuală este de a se face dialize cît mai precoce, mai frecvente și mai scurte.

Singura contraindicație o constituie prezența unei afecțiuni grave concomitente, care limitează prognosticul la cîteva luni.

Regimul alimentar la bolnavii aflați în hemodializă periodică comportă 60-80 g proteine pe zi, restricție moderată de K, P, limitare de sare proporțional cu eliminarea Na, administrare de lichide după diureză reziduală (300 ml + volumul urinar/24 h).

Transplantul renal, cînd reușește, duce la o veritabilă vindecare.

COLAGENOZE

Termen creat de Klemperer în 1940, pentru a reuni un număr de afecțiuni avînd comun depozite de substanțe fibrinoide în lungul fibrelor de collagen și în peretele vaselor mici. Actualmente se încadrează aici afecțiuni care, alături de leziuni de collagen, prezintă și infiltrate limfoplasmocitare, iar altele au numai infiltrate LP, sugerînd o origine autoimună (certă însă numai pentru LED). Sînt incluse aici: LED, PAN, dermatomiozita, polimiozita, sclerodermia, poliartrita reumatoidă, arterita temporală, sindromul Wegener și sindromul Gougerot-Sjögren.

LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT (LED).

Boală autoimună de origine necunoscută, afectînd în 90% din cazuri sexul feminin (între 20-40 ani) și caracterizată prin atingeri multiviscerale, iar biologic prin prezența în ser a o serie de anticorpi, mai ales anti-ADN nativi. Evoluția are loc în pusee, prognosticul fiind semnat în general de atingerea renală. Manifestările clinice par a fi datorite depozitelor de complexe imune în organele afectate. Etiologia formării autoanticorpilor nu se cunoaște, dar pare a fi vorba de o deprimare a sistemului limfocitar T.

Tablou clinic: a) febră, slăbire, anorexie; b) atingeri poliviscerale alcătuiind, cînd sînt separate sau predominente, diverse forme clinice (vezi mai departe), frecvente fiind atingerile articulare, cutanate, renale, cardiace.

Biologic: a) semne inflamatorii: VSH foarte crescut, alfa₂-globuline, Ig A și Ig M crescute, proteina C reactivă prezentă; b) prezența de numeroase anomalii imunologice:

- celulele Hargraves (LE) în 80% din cazuri: fagocitarea de către un PN a unui "corp hematoxilinozil", masă anhistă reprezentînd material nuclear alterat prin fixarea pe nucleu a factorului antinuclear seric;

- fenomenul Hasek: reproducerea in vitro a fenomenului lupic (incubînd celule normale cu un ser lupic);

- anticorpi antinucleari multipli (anti-ARN nucleolar, anti-dezoxiribonucleici, antihistone etc), dar mai ales anti-ADN nativi, patognomonici pentru LED;

- de asemenea, Ac antileucocitari (leucopenie), antieritrocitari (anemie hemolitică) și plachetari (plachetopenie), antimitocondriali, autoanticorpi variați;

- complexe imune circulante și depozite în diverse organe (+ depozite de complement, astfel că fracțiunile C₃ și C₄ sunt scăzute în ser);

- scăderea limfocitelor T și creșterea limfocitelor B.

Forme clinice.

1. După manifestări viscerale predominente: forme articulare (nu dau nici deformări, nici semne Rx); cutanate (LE exantematic; facial "în fluture", -"vespertilio"; LE discoid; LE cu eritem simetric); renale (proteinurie izolată sau sindrom nefrotic sau sindrom nefritic corespunzând histologic: GNLM, GNFS, GNM, GN proliferativă difuză); pleuro-pulmonare (pleurezie, opacități variabile, leziuni reticulonodulare); cardiace (pericardită, endocardită Libman-Sachs, miocardită); neuropsihice (stări depresive, halucinații, manii, crize comitiale, paralizii); forme abdominale ("hepatită", ciroză, diaree, formă cu dureri abdominale); forme cu manifestări hematologice: splenomegalie, adenomegalii (60% din cazuri), anemie ("inflamatorie", dar mai ales hemolitică cu autoanticorpi), leucopenie, plachetopenie, anticoagulanți circulanți (pot da hemoragii, mai ales după biopsie renală).

2. Forme evolutive: a) forme grave, maligne, poliviscerale, predominând nefropatia severă (GND) și/sau atingere a SNC; b) forma medie, subacută, cea mai frecventă, se instalează progresiv, cu afectări viscerale izolate, mai ales renală (GNFS); c) forme cronice, benigne, paucisimptomatice, evoluând cu GNM, GNLM, leziuni cutanate, sau numai cu artralgii minore; evoluție 10-20 de ani.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe:

a) după școala americană, pe 4 criterii din următoarele 14:
1. eritem facial în fluture; 2. lupus discoid; 3. sindrom Raynaud;
4. alopecie; 5. fotosensibilitate; 6. ulceratii orale sau nasofaringiene; 7. artrită fără deformări; 8. celule LE; 9. reacții false pozitive pentru lues; 10. proteinurie peste 3,5 g/24 ore; 11. cilindru-rie; 12. pleurezie, pericardită; 13. psihoză, convulsii; 14. anemie hemolitică, leucopenie, plachetopenie;

b) în practică, diagnosticul se bazează pe prezența celulelor

LE și a anticorpilor anti-ADN nativi precum și pe scăderea complementului seric, într-un context clinic visceral în care domină nefropatia și/sau cardiopatia lupică.

Amănunt important: boala este declanșată deseori de o expunere la soare.

Diagnosticul diferențial va fi făcut cu:

- hepatita virală cu debut articular (TGP, OCT, bilirubinemie) (p. 2);
- poliartrita reumatoidă: are modificări Rx, Waaler-Rose și latex pozitive; există cazuri de diagnostic dificil, deoarece Ac anti-ADN pot fi găsiți și în poliartrita reumatoidă;
- endocardita bacteriană subacută: prin hemoculturi pozitive, lipsa celulelor LE și a Ac anti-ADN;
- RAA: prezența anginei în antecedente și a streptococului beta-hemolitic în exudatul faringian;
- sindromul Leroy-Fiessinger-Reiter apare la tineri de sex masculin și comportă: tulburări digestive (de obicei dizenterie prelungită sau enterocolită), după care urmează uretrită, conjunctivită, artrită; antigenul Bedsonia uneori prezent; (tratament: aspirină 3-4 g/zi, fenilbutazonă, indometacin, tetraciclină);
- celelalte colagenoze: PAN, dermatomiozita, sclerodermia (vezi mai departe).

Diagnosticul etiologic va preciza dacă nu este vorba de un lupus indus de unele medicamente (peste 20 sînt incriminate pînă acum), mai ales: hidralazina, anticonvulsivantele, HIN, procainamida, sulfamidele, fenacetina, unele antibiotice.

Tratamentul LED se bazează în mod esențial pe corticoizi la care se pot adăoga imunodepresive. În plus: a) se vor evita factorii declanșatori: razele UV (soare, lampă etc.), sarcina, medicațiile amintite; b) repaus la pat în pusee.

În principiu, se va face un tratament energic al puseelor evolutive și apoi se va asigura un tratament de întreținere cît mai redus cu putință.

Criterii pentru supravegherea tratamentului: VSH, celule LE, Ac anti-ADN, complementul seric, azotemia, creatininemia, proteinuria, hematuria, testele de disproteinemie. Aceste examene se vor efectua tot la 2 luni în cursul primului an de tratament. Protocoalele terapeutice recente (Cruchaud, 1978) folosesc asociația dintre prednison și imunodepresive, în scopul

de a "varia" punctele de atac la nivel celular și de a diminua efectele secundare ale fiecărei medicații.

A. Forme grave: Prednison (PDN) 1 mg/Kg/zi, 2/3 din doză diminuează, 1/3 la amiază; în caz de lipsă de răspuns în 4-5 zile sau anemie hemolitică sau purpură trombocitopenică, se va trece la doza de 1,5-2 mg/Kg/zi, dar numai 1-2 săptămâni.

Doza de 1 mg/Kg/zi va fi menținută 5-6 luni în monoterapie. Dacă se asociază de la început un imunodepresor (Azatioprină, Ciclofosfamidă), se va scădea PDN după 1-2 luni cu 5 mg/zi până la 20 mg/zi. Din acest moment se va da 40 mg la 2 zile, doză care va fi redusă foarte lent, pentru a se ajunge după 6-12 luni la 20 mg din 2 în 2 zile.

Azatioprina (AZT) se administrează 1,5-3 mg/Kg/zi, timp de o lună, apoi se adaugă ciclofosfamidă (CP) în doză de 1,5-3 mg/Kg/zi (la micul dejun) în primele 4-6 zile ale fiecărei săptămâni, în luna care urmează celei în care s-a administrat azatioprina.

Se vor da băuturi abundente (2-3 l/24 ore). Se va urma tratamentul alternant, lunar, cu dozele prescrise. Dacă starea bolnavului se ameliorează, se vor scădea dozele de AZT și CP cu 25 mg/zi, ajungând la 100 mg/zi AZT și 400 mg/săptămână de CP. Acest tratament, cu aceste doze, va fi continuat cel puțin un an, de obicei însă mai mulți ani până avem certitudinea stabilizării clinice și biologice a bolii. Din acest moment, se va prescrie un tratament de întreținere de 5-15 mg PDN la 2 zile, 50 mg/zi AZT și 100-200 mg/săptămână CP. În caz de intoleranță la CP, se poate înlocui cu clorambucil 0,1 mg/Kg/zi, alternat cu AZT din lună în lună.

B. Forme medii: PDN 0,5-0,8 mg/Kg/zi. Durata tratamentului și conducerea sa se va face ca în formele grave. În caz de eșec se adaugă AZT 1,5 mg/Kg/zi și CP 400 mg/săptămână.

C. Forme benigne: aspirină 1,5-3 g/zi, indometacin 25-200 mg/zi, la nevoie doze slabe de PDN: 10-20 mg/zi.

D. Pseudolupusurile medicamentoase: se va întrerupe medicația incriminată și se va trata, dacă este necesar, ca o formă benignă.

Antimalaricele: clorochin 250 mg/zi, hidroxiclorochin 400 mg/zi; nu se vor da mai mult de 6 luni (risc ocular: maculopatie ireversibilă).

În afară de urmărirea tratamentului după criteriile menționate mai sus, se vor supraveghea efectele secundare ale PDN (vezi p.612), mai ales reactivarea unor leziuni tbc; din acest motiv, Cruchaud recomandă HIN 300 mg/zi, timp de un an la bolnavii cu leziuni cicatriciale pulmonare, cu tbc tratată insuficient sau cu IDR la tuberculină pozitivă la bolnavii sub 25 de ani. În ceea ce privește imunodepresivele, în afara riscurilor hematologice (care impun hemograma de 2 ori/săptămână în primele 2 luni și săptămânal în următoarele 8-10 luni), nu se va uita că aceste medicații comportă și risc infecțios și cancerigen.

Întreruperea tratamentului:

- a) PDN se va întrerupe în caz de hemoragii digestive.
- b) Imunodepresivele se întrerup când GA scade sub 3500/mm³ și plachetele sub 100.000/mm³, crescându-se în schimb doza de PDN; imunodepresivele pot fi reluate cu doze mai mici după ce hemograma s-a normalizat.

c) Ciclofosfamida se întrerupe definitiv dacă apare cistită cronică sau hemoragică, sau dacă se instalează amenoreea.

Dacă bolnavul nu mai prezintă nici un semn clinic sau biologic de activitate a LED după 2-3 ani de tratament cu doze mici, se poate întrerupe terapia. Dar recidivele nu sînt rare și în aceste cazuri se reia medicația în funcție de severitatea noului puseu.

PERIARTERITA NODOASA (PAN).

Afecțiune probabil "cu complexe autoimune", denumită și panarterită sau poliarterită nodoasă, PAN se caracterizează:

a) clinic, prin atingere poliviscerală în care domină multinevritele iar b) histologic, prin leziuni "în manson" situate periarteriolar într-un teritoriu foarte întins și atingînd toate trei tunicile vasculare, dar mai ales media; leziunile parcurg trei etape: edem al mediei cu necroză fibrinoidă, infiltrație limfoplasmocitară și histiocitară, și finalmente, scleroză perivasculară cu obstrucție fibroasă sau trombotică.

Boala predomină la bărbați.

Diagnostic.

a) Clinic: stare febrilă sau subfebrilă de lungă durată și semne ținînd de cele mai multe ori de obstrucțiile vasculare,

astfel că tabloul clinic este extrem de polimorf; domină nevritele sau multinevritile, insuficiența renală, HTA, durerile musculare, la care se adaugă atingeri ale seroaselor, inimii, coronarelor, artralgiilor, purpură, slăbire rapidă, "noduli disorici" (depozite floconoase) la F.O. (se pot găsi și în LED).

b) Biologic: hematurie microscopică, proteinurie, VSH crescut, eozinofilie francă; uneori complexe imune circulante, scăderea elementului seric.

c) Diagnosticul de certitudine: biopsia musculară.

Evoluție-prognostic: de la forme severe cu exitus în câteva luni, la forme cu răspuns parțial la corticoizi, durând mai mulți ani.

Tratament: a) PDN (cu efect discutabil): 0,5-1 mg/Kg/zi, câteva săptămâni apoi tratament de întreținere câteva luni sau indefinit. HTA nu este o contraindicație (se va asocia aldoactonă); b) imunodepresive (în caz de eșec al PDN): azatioprină (Imuran) 3 mg/Kg/zi sau clorambucil 0,2 mg/Kg/zi.

DERMATOMIOZITA (Polimiozita).

Boală inflamatorie, afectând pielea, mușchii, uneori și alte organe și având probabil origine autoimună (frecvent se găsesc Ac serici, hipergamaglobulinemie policlonală, Ac anti-fibră musculară striată, uneori celule LE, infiltrații limfoplasmocitare). Histologic: focare de necroză înconjurate de celule inflamatorii și fibroză.

Diagnostic.

a) Clinic: febră de lungă durată, neregulată; sindrom cutanat: colorit liliachiu al pielii, mai ales la față și în primul rînd periocular, în mijlocul eritemului apărînd pete de culoare alb-albăstrui ("boala violetă cu pete albe"); sindrom muscular: indurații musculare foarte dureroase prin infiltrații inegale ca întindere și topografie; pot fi afectate și alte organe: miocard, plămîni, tub digestiv.

b) Biologic: semne de inflamație: VSH, gamaglobuline crescute; crescerea enzimelor musculare (fosfocreatinkinază, TGO, aldolază); creatinurie; electromiograma arată anomalii ale potențialelor electrice; biopsia musculară evidențiază miozită parenchimatogă nesistematizată.

Evoluția este subacută sau cronică, putînd duce la insufi-

iciență cardiacă sau respiratorie. Uneori se poate asocia cu un carcinom sau limfom.

Tratament: a) PDN 40-80 mg/zi, timp de 1-3 luni, apoi tratament de întreținere cu 10-15 mg/zi, timp îndelungat;
b) imunodepresive: azatioprină (Imuran), ciclofosamidă sau clorembucil, asociate cu PDN (vezi schema la LED); methotrexatul pare a fi cel mai bun imunodepresiv în dermatomiozită, dar se va utiliza după eșecul PDN și CP; se va da 15-25 mg în primă injecție i.v. (toxicitate mai redusă decât pe cale digestivă), continuând apoi cu 50 mg tot la 5-7 zile; în cazurile rezistente, doza poate fi crescută (în cazurile cu toleranță bună) la 75-100 mg/săptămână. Concomitent se poate asocia și PDN în doze medii sau slabe.

Controlul eficienței tratamentului se face pe baza semnelor clinice (sindromul muscular regresează spectacular) și biologice (anomaliile biologice, modificările EMG regresează și ele rapid). Semnele cutanate regresează mai lent.

SCLERODERMIA

(Scleroza sistemică progresivă).

Hiperplazie a colagenului pielii și a altor viscere (esofag, inimă, mușchi, plămâni, rinichi), ajungând la o fibroză intensă difuză. Predomină la femei (25-50 de ani). Prezența unei hipergamaglobulinemii precum și a numeroase tipuri de anticorpi și depozite de Ig G, complement și fibrină în rinichi pledează pentru originea autoimună. Se asociază frecvent cu LED.

Diagnostic

a) Clinic: indurație, pigmentare, zone de vitiligo, inițial la față și degete, apoi pe gât, torace, abdomen; sindrom Raynaud; artrite, miozite, insuficiență cardiacă cronică, insuficiență respiratorie, insuficiență renală cronică, pericardită, frecvent atingeri esofagiene.

b) Biologic: creșterea VSH și gamaglobulinelor; Ac antinucleari, mai ales antinucleolari etc.

Evoluție: lentă, fatală.

Tratament: nu există tratament specific. Ameliorarea simptomelor de insuficiență respiratorie poate fi încercată cu PDN 0,5-1 mg/Kg/zi. Fenomenele grave de sindrom Raynaud pot fi ameliorate cu rezerpină (Raunervil) intraarterial: 1,5 mg în

fiecare arteră brahială și 2,5-3 mg în fiecare arteră femurală (fiolele se dizolvă în 5 ml NaCl 0,85%); nu se vor injecta odată decât două artere și se va lăsa un interval de 1-3 săptămâni între injecții; se mai poate administra Dextran 40, 2 l. în perfuzie i.v., timp de 48 de ore; se repetă perfuzia de 3 ori la intervale de 3 săptămâni (Cruchaud, 1978).

BOALA MIXTA A TESUTULUI CONJUNCTIV

Boala mixtă a țesutului conjunctiv (BMTJ) a fost izolată în 1972 de Sharp și colab. și constă dintr-un sindrom în care se asociază manifestări clinico-biologice de LE, DM și sclerodermie. Se caracterizează imunologic prin prezența unui Ac specific antinuclear constituit din proteine și ARN, iar clinic prin lipsa constantă a afectării renale și răspuns favorabil la corticoizi. Predomină la femei.

Clinic: aspecte polimorfe, prin asociere variată de semne împrumutate de la cele trei colagenoze.

Biologic: leucopenie, hipergamaglobulinemie, sindrom biochimic, modificări electromiografice și histologice amintind dermatomiozita sau sclerodermia.

Diagnosticul se bazează pe aspectul mixt al manifestărilor clinice și paraclinice și pe prezența Ac antinucleari specifici cu complementul seric nemodificat sau crescut.

Evoluție-prognostic: favorabile, cu supraviețuiri peste 10 ani.

Tratament: PDN 1 mg/Kg/zi. Răspunsul este favorabil; uneori există recăderi, impunând reluarea terapiei cortizonice.

CORTICOTERAPIA

Posedă o dublă acțiune: antiinflamatorie și imunologică.

1. Acțiune antiflogistică: a) inhibarea unor elemente celulare (leucocite, macrofage, fibroblști, SRH); b) scăderea permeabilității vasculare (deci a exudației); c) inhibarea unor procese exudative și cicatriciale: migrarea leucocitelor, stabilizarea membranei celulare și lizozomiale (scăderea eliberării hidrolazei lizozomiale), inhibarea diferențierii fibroblastice.

2. Acțiune imunologică: a) sub tratament: accelerarea metabolismelor Ig G și Ig A; b) după tratament: perturbarea celu-

lelor imunocompetente (limfocitul B) cu scăderea sintezei de imunoglobuline; c) scăderea producerii de interferon și deci deprimarea apărării antimicrobiene în prima ei fază.

Preparate utilizate la noi curent: prednison (PDN) în tratament per os, cp. de 5 și 1 mg; hemisuccinat de hidrocortizon fiole de 25 mg., i.v.; triamcinolon (Volon, Kenalog) în tratament depozit: 1 ml. la 2-3 săptămâni.

Echivalențe: cortizon 50 mg., cortisol 40 mg., PDN 12 mg., prednisolon 10 mg., fluocortolon 10 mg., triamcinolon (Volon) 8 mg., parametazon 8 mg., dexametazon 1,5 mg., betametazon (Celestan) 1,5 mg.

Mod de utilizare.

Corticoizii se administrează la început zilnic; când se ajunge la o doză de 40 mg/zi, doza se poate da zilnic sau 80 mg la 2 zile (metoda Harter). Doza zilnică se administrează 2/3 dimineața între orele 7-8 și 1/3 la mijlocul zilei.

Reducerea dozelor este capitală: se reduc dozele până la 8 mg în decurs de 2-3 săptămâni (se scade 5 mg la 5-7 zile sau 10 mg la 10 zile). De la 8 mg se scade 1 mg la 5 zile.

Principiul de bază al tratamentului de atac: doze suficiente, timp suficient pentru a oferi o șansă reală de răspuns organismului și de acțiune medicamentului.

Preparatele depozit se dau în tratament de întreținere în unele afecțiuni cronice: astm bronic, boala Werlhof, LED etc.

Indicații: a) boli imunologice sau puternic inflamatorii (RAA cu cardită, plachetopenii, anemii hemolitice, sindrom nefrotic pur, PAN, LED, leucemii acute etc.). Se administrează 1-1,5 mg/Kg/zi sau cel puțin 40-80 mg, timp de o lună; reluare în caz de insucces, după 20-30 de zile cu doză superioară: 1,5-2 mg/Kg/zi. Apoi scădere lentă (vezi anterior); b) stări urgente cu pericol vital (goc anafilactic, edem glotic, stare astmatică); se va administra hemisuccinat de hidrocortizon i.v. (direct sau preferabil în perfuzie), 100 mg/ 24 ore, de obicei o singură zi și se intrerupe brusc; c) boli cronice: numai cu indicații stricte (astm bronic recidivant, poliartrită reumatoidă, LED, colită ulcerasă etc.) și numai în doze mici: 15-30 mg, apoi 5-10 mg PDN/zi. Atenție la complicații în tratamentele de lungă durată.

Contraindicații: clasice: ulcer actual sau în anamneză, HTA mari, osteoporoză accentuată, diabet, infecții. Dar de aceste con-

traindicații se ține cont în tratamentele cronice. În tratarea unor situații cu pericol vital și afecțiuni inflamatorii acute se vor asuma anumite riscuri.

Examine obligatorii la instituirea corticoterapiei: anamneză foarte minuțioasă pentru tbc (inclusiv în familie); în caz de suspiciune se va efectua radiografia pulmonară și IDR la tuberculină; radiografia coloanei lombare și a bazinului la adulții trecuți de 50 de ani (osteoporoză?); cercetarea glicozuriei și testul de toleranță la glucoză la cazurile cu antecedente familiale de diabet zaharat; ureea sanghină și densitatea fortuită (eventual funcțiile renale); radioscopie gastro-duodenală.

Măsură pentru prevenirea efectelor secundare: a) restricție sodată; b) aport potasic: 2-3 g KCl/zi (de preferat preparate lichide), după mese; c) regim bogat în proteine, sărac în glucide, rație suficientă de fructe; d) aport de vit. B₂ 30 mg/zi, Ulcomplex 4 tb/zi în 4 prize, la o oră după cele 3 mese principale și la culcare; e) hidroxid de aluminiu cu sau fără hidroxid de Zn, în 4 prize, în caz de intoleranță medicamentoasă (Alucol); f) asociere de tuberculostatice în caz de sechele de tbc pulmonară și IDR foarte intens pozitivă; g) antifungice pe cale orală, în caz de tratament prelungit cu corticoizi, pentru prevenirea micozelor; h) analeptice și tranchilizante la nevoie (tulburări psihice); i) calciu, vit. C (dar se pot produce calcificări vasculare); j) se evită aspirina, indometacinul, fenilbutazona; k) se evită alcoolul, cafeaua, tutunul; l) atenție la hepatici (diabet cortizonic); reducerea hidrocarbonatelor prin regim.

Supravegherea tratamentului. Se urmăresc: greutatea, TA (se admite o creștere de 20 mm Hg); morfologia tegumentelor (facies, hirsutism, acnee); prevenirea infecțiilor urinare, biliare, digestive, cutanate; apariția tulburărilor psihice; biologic: glicozuria, proteinuria, Kaliemia, ureea, calcemia, colesterolul, TGP. Atenție la interacțiuni medicamentoase!

Corticoizii: a) diminuează acțiunea terapeutică a ciclofosfamidei și invers, la oprirea bruscă a corticoterapiei cresc efectele toxice ale ciclofosfamidei; b) diminuează activitatea anticoagulantelor orale; c) cresc dezechilibrul florei intestinale provocat prin antibiotice cu spectru larg (Tetraciclină); d) cresc efectul simpaticomimeticilor administrate în aerosoli.

Barbituricele: diminuează acțiunea tratamentului hormonal.

Accidentele corticoterapiei.

I. Prin hipercorticism:

1. Clinic: accidente digestive: ulcere gastrice și duodenale, debutând deseori cu sîngerări sau perforații, perforații colice, pancreatite; diminuarea rezistenței la infecții (virusuri, le-vuri, piogeni banali, bacili Koch); întîrzierea cicatrizării plă-gilor (chirurgicale, traumatice); atrofie musculară cu suprima-rea tranzitorie a creșterii la copil; tulburări psihice: eufo-rie, bulimie, insomnie, stări maniacale sau depresive, psihoze gra-ve pînă la suicid; sau nervoase: convulsii (prin scăderea pra-gului excitabilității cerebrale); diverse fracturi spontane prin osteoporoză (tasări- vertebrale mai ales), osteonecroze a-septice (în special de gold); tulburări cutaneo-mucoase: acnee, căderea părului, foliculite; după aplicări cutanate: vergeturi, atrofii cutanate, telangiectazii; tulburări oculare: abces cor-nean sau palpebral, cataractă posterioară, glaucom cronic; acci-dente nefro-urologice: agravarea aparentă sau reală a unei in-suficiențe renale; tulburări endocrine: sindrom cushingoid cu obezitate de tip android, hirsutism facial, virilizare, amenoree; modificările echilibrului hidro-electrolitic: retenție de Na cu edeme, creșterea greutății, HTA și creșterea eliminărilor de K (se va administra zilnic 1-2 g KCl); modificarea metabolis-mului glucidic cu posibilitatea, fie a relevării unui diabet, fie inducerii unui diabet cortizonic.

2. Biologic: hiperglicemie cu sau fără glicozurie; creșterea kaliuriei cu hipokaliemie inconstantă; creșterea excreției fos-focalcice; modificarea hemogramei: eozinopenie, limfopenie, poli-nucleoză neutrofilă, hiperplachetoză.

II. Tulburări prin hipocorticism:

a) în cursul tratamentului: astenie, apatie, iritabilitate, stare depresivă, tendință la hipotensiune, hipoglicemie, rezisten-ță deficitară la agresiuni: infecțioase (1 lună - 2 ani), trau-matice, chirurgicale.

Nu este dovedit că ACTH luat concomitent sau la sfîrșitul curei de corticoizi ar putea evita instalarea hipo- sau atrofi-ei suprarenalei.

b) După corticoterapie, mai ales cînd întreruperea s-a făcut rapid pot apare: atrofia suprarenalei (reversibilă total după

cîteva luni); fenomen de "rebound" (recădere) a bolii tratate, în hepatită virală, hepatită cronică, astm bronic; sindrom de sevraj steroid: oboseală, inapetență, dureri musculare, cefalee, greață, iritabilitate, depresiune, neliniște, uneori febră.

Tratamentul sindromului de sevraj: mici doze de PDN, micșorate apoi foarte lent (1 mg la 5-10 zile), apoi tranchilizante și reechilibrare hidroelectrolitică.

c) Sindromul de insuficiență suprarenală acută sau subacută în interval de 6-24 luni de la încheierea tratamentului. Survine după terapii îndelungate de 4-5 luni cu PDN peste 15 mg/zi (40% din cazuri).

DIABETUL ZAHARAT (DZ).

Cadru nosologic. Diabetul zaharat este o boală de metabolism cronică, complexă, caracterizată prin deficit absolut sau relativ de insulină.

a) Carența absolută de insulină, cantitativă sau calitativă, se datorează scăderii cantitative și/sau calitative de celule beta-Langerhans pancreatice prin procese infecțioase (în primul rînd virale), toxice, alergice, imunologice sau degenerative.

b) Carența relativă de insulină se produce, fie prin scăderea producției de insulină după o suprasolicitare - în obezitate-, fie prin hiperactivitatea sistemelor contrainsulinice - cortizon, STH, ACTH, catecolamine, glucagon, TSH, hormoni tiroidieni.

Tipuri etiologice de diabet (Steinke-Soeldner).

1. Diabete genetice (ereditar, idiopatic, primitiv, esențial) subîmpărțit, după vîrsta de apariție și/sau severitate, în tipul juvenil și tipul adultului; în geneza acestei forme de diabet par a se intra factori genetici, o agresiune virală asupra membranei celulare și mecanisme imunitare cu formare de anticorpi care distrug celulele beta pancreatice.

2. Diabete pancreatice: intoleranță la hidrocarbonate datorită direct unei distrugerii a insulelor pancreatice prin inflamație, carcinom, hemocromatoză sau înlăturare chirurgicală.

3. Diabete endocrine: diabet zaharat asociat cu hiperpituitarism (acromegalie, bazofilism), hipertiroidie, sindrom Cushing, hiperaldosteronism primar, feocromocitom și tumori ale celulelor

insulare pancreatice de tip A. Tot aici este inclus și diabetul de sarcină sau de stress.

4. Diabete iatrogenice: precipitate prin administrare de corticoizi și diuretice tiazidice.

Fiziopatologia și clinica diabetului zaharat (Fig. 6)

Insulina este un hormon cu implicație în toate metabolismele, având în general un rol plastic și acționând probabil asupra fazei anabolice. În cele ce urmează vor fi arătate succint rolurile insulinei în metabolismele intermediare și perturbările, cu expresia lor clinică, ce survin în absența insulinei.

a) În absența insulinei, în metabolismul glucidic se va produce: lipsa de intrare celulară a glucozei și insuficiența sa angajare metabolică (insuficiența acțiunii hexokinazei); acestea determină: - acumularea glucozei în țesuturi, extracelular (hiperglicemie), care provoacă o mare sensibilitate la infecții (tbc, gangrenă diabetică, stafilococii), arterite, polinevrite;

- hiperglicemie cu hiperosmolaritate plasmatică, diureză osmotică consecutivă (poliurie) și excitarea centrului hipotalamic al setei (polidipsie); prin hiperglicemia de neutralizare se produce și scăderea diferenței arterio-venoase a glucozei, care excită centrul foamei din diencefal (polifagie);

- lipsa utilizării celulare duce și la insuficiența de ATP, cu astenia caracteristică bolii și desfășurarea deficitară a tuturor proceselor vitale.

b) În metabolismul lipidic, absența insulinei va genera utilizarea compensatorie a AGL pentru producerea de ATP; aceasta duce la acumularea de AcCoA care, în lipsa insulinei, va devia spre corpi cetonici (acetoza diabetică) și spre colesterol, care alături de lipemia (AGL) crescută prin hiperactivitate contrainsulinică, va genera ateroscleroză diabetică cu vasculopatiile caracteristice consecutive.

c) Anabolismul protidic va fi frânat de lipsa insulinei, cu creșterea aminoacizilor liberi în ser și a aminoaciduriei. Va fi crescută gliconeogeneza, care va duce la eliberarea de NH_3 din AAL; aspectul global este de bilanț azotat negativ (denutriție azotată).

Clasificarea diabetului (OMS).

I. Prediabetul sau diabetul potențial. Se consideră prediabet

următoarele stări: diabet în familie, nașteri de feți peste 4500 g., glicozurii de sarcină repetate, obezitate de tip android.

II. Diabetul latent (sau de stress): glicemie "à jeun" normală, hiperglicemie provocată normală, proba Fajans-Conn modificată (la o oră glicemia 1,60 g‰, la două ore 1,40 g‰).

III. Diabetul chimic sau diabetul asimptomatic: glicemie "à jeun" normală, proba hiperglicemiei provocate anormală (după 100 g glucoză per os, la o oră glicemia 1,60 g‰, la două ore 1,30 g‰).

IV. Diabetul clinic manifest: glicemie "à jeun" mai mare de 1,20 g‰, glicozurie. În aceste cazuri tratamentul este indispensabil.

Forme de diabet zaharat manifest.

1. DZ al tinerilor ("juvenile-onset diabetes") insulinodependent: apare de obicei brusc, uneori cu ceto-acidoză sau chiar comă inaugurală și se însoțește de denutriție azotată și toleranță la glucoză scăzută. Se datorează unei carențe absolute de insulină și se tratează de la început cu insulină, alte terapii constituind o gravă eroare.

2. DZ cu apariție la maturitate ("maturity-onset diabetes") insulino-independent: apare la persoane peste 40-45 ani și se caracterizează prin: toleranță la glucoză peste 150 g/24 ore, absența denutriției azotate, instalare progresivă cu simptome atenuate sau absente. Se datorează unei carențe relative de insulină. Se descoperă de obicei printr-o complicație: vasculară, infecțioasă, neurologică etc. Se tratează cu regim alimentar, eventual asociat cu antidiabetice orale.

3. Diabetul iatrogen: cortizonic sau tiazidic. Cedează după întreruperea medicației respective.

Diagnosticul pozitiv al diabetului este simplu în prezența celor trei semne clasice majore (celi 3 P): polidipsie, polifagie, poliurie. Aceste semne se întâlnesc însă actualmente destul de rar (copii și tineri), astfel că, exceptând cazurile cu triadă clasică, ne vom gândi la diabet și vom cerceta glicemia, glicozuria și corpii cetonici în următoarele împrejurări:

a) la bolnavi prezentând pierdere ponderală accentuată, nemotivată de o altă afecțiune sau de o complicație: furunculoză, polinevrită, HTA, tulburări coronariene, cataractă, retinopatie, gangrenă periferică, lipsa de cicatrizare a unor plăgi acciden-

tale sau traumatice, prurit vulvar, disfuncții sexuale;

b) uneori diabetul debutează cu stare de cetoacidoză (pre-comă sau comă "inaugurală");

c) alteori însă diabetul este total asimptomatic (diabetul "ugar") și este descoperit întâmplător (semn revelator: glicozuria).

Diagnostic diferențial.

Vor fi eliminate: 1) glicozuria "alimentară" (urme de glicozurie pot apărea după un consum excesiv de glucide); 2) glicozuria fără hiperglicemie din: diabetul renal, sarcină, hipertiroidie, afecțiuni intracraniene (hemoragie, comotie, fracturi, tumoră), intoxicație cu oxid de carbon, infarct miocardic.

Complicațiile sînt direct proporționale cu hiperglicemia:

1. Acute: come- cetoacidotică, hiperosmolară, lactacidemică.

2. Cronice: a) prin hiperglicemie: infecții, polinevrite, vasculopatii, cristalinopatii;

b) prin perturbarea metabolismului lipidic: ATS precoce asociată cu arteriopatie periferică, coronaropatie, glomerulopatii (specifică: glomeruloscleroza nodulară Kimmelstiel-Wilson);

c) datorită insuficienței substratului energetic: scăderea performanțelor, astenie fizică, intelectuală.

Tratamentul fiziopatologic.

Mijloacele terapeutice cuprind: regimul alimentar, insulina, antidiabeticele orale.

A. Regimul alimentar se stabilește în funcție de :

1. necesarul caloric - 30 cal./kg/zi pentru un efort fizic mediu; crește în caz de muncă grea și scade la sedentari;

2. principii alimentare echilibrate: a) glucidele vor ocupa 1/2 din rația alimentară; nu se vor da glucide rafinate (zahăr, dulceturi, bomboane etc.); vor proveni din fructe cu 10% glucide, permise liber: mere, citrice, fructe de pădure, piersici; (fructele care conțin 20% glucide, ca bananele, perele dulci, strugurii, prunele, se vor limita în funcție de toleranța la glucoză); legumele care conțin 5% glucide (verdețuri, roșii, castraveți, varză, vinete etc.) pot fi consumate la discreție, limitîndu-se cele care conțin 10% glucide (morcov, ceapă, țelină, praz etc) și mai ales cele cu 20% glucide (cartofi, mazăre, fasole uscată);

b) lipidele vor ocupa mai mult de 1/4 din rația alimentară, dintre care 1/2 - 1/3 de origine vegetală;

c) Proteinele, mai puțin de $1/4$ din rația alimentară, trebuie să fie de origine mixtă.

Exemplu de regim echilibrat pentru o persoană de 70 kg, desfășurând o muncă grea: 35 cal./kgC, satisfăcute prin: 200 g. glucide, 135 g. lipide și 105 g. proteine. Hrana se va cântări și va fi divizată în 5-6 mese pe zi.

Fixarea conduitei terapeutice se face în spital, stabilindu-se toleranța la glucoză. Se măsoară zilnic glicozuria în condițiile unui aport glucidic cunoscut - de ex. 200 g./zi. Dacă media glicozuriei în 3-4 zile este de 50 g., înseamnă că toleranța este de 150 g./zi, adică insulina endogenă este suficientă pentru a metaboliza 150 g. glucoză; pentru restul de 50 g. eliminate prin urină este necesară insulină exogenă, și anume 1 U insulină ordinară (I.O.) pentru 2 g. glicozurie.

În general, pentru o toleranță de sub 150 g., insulina este obligatorie; pentru o toleranță între 150-200 g., se pot da antidiabetice orale, iar la o toleranță de peste 200 g. glucide în 24 ore, echilibrarea se poate face prin regim alimentar.

B. Insulinoterapia.

1. Indicații: diabet juvenil și la adultul tânăr, diabet instabil, diabet cu denutriție azotată, diabet asociat cu hipertiroidie sau insuficiență ovariană, diabet cetoacidotic, diabet cu insuficiență hepatică, renală, diabet asociat cu o infecție intercurrentă, orice diabet intra- pre- și postoperator.

2. Tipuri de insulină. După acțiune există trei categorii de preparate: a) insulina ordinară cu acțiune rapidă; b) insuline-retard intermediare (Komb-Insulina Hoechst, insulina Hagedorn, Izofan-zinc-insulina, Depot-Insulina) și c) insuline lente (Novo Lente, Long Insulina, - clasate uneori printre insulinele intermediare).

a) Insulina ordinară. Unitatea de insulină = cantitatea de extras insular care, administrată unui iepure de 2 Kg după 25 ore de foame, scade glicemia la 0,45 g%. Un flacon de I.O. = 5 ml. = 200 U.I.; 1 ml. = 40 U i.o.; 0,1 ml. = 1 diviziune = 4 U insulină ordinară.

Modul de administrare: subcutanat în tratamentul obișnuit, cu 30 de minute înainte de masă; i.v. în comă. De reținut că pe cale subcutană acțiunea debutează după 30 minute și durează 6-8 ore, iar pe cale i.v. activitatea începe imediat și

dispare după o oră.

Atenție: se va studia flaconul înainte de utilizare (există flacoane cu 20 U i.o./ml, 40 U i.o./ml, 80 U i.o./ml). Se va păstra la rece ($T=7^{\circ}$). Se va evita alcoolul pentru dezinfecție la injectare (inactivează insulina). Insulina se va injecta imediat ce s-a extras din flacon.

Repartizarea i.o. pe 24 ore se face după necesități:

- sub 20 U i.o., - o singură doză înaintea mesei principale;
- între 20 și 40 U i.o., - 2 doze: $\frac{3}{5}$ la prânz și $\frac{2}{5}$ seara;
- între 40 și 80 U i.o., - 3 doze: $\frac{3}{8}$ dimineața, $\frac{3}{8}$ la prânz și $\frac{2}{8}$ seara; distanța între masa de seară și cea de a doua zi dimineața nu trebuie să fie prea mare;

- peste doza de 80 U i.o., se va da insulină lentă.

b) Insulinele retard (intermediare și lente): acționează până la 24 ore, cantitatea de insulină retard necesară fiind de $\frac{2}{3}$ din cantitatea de insulină ordinară. Se dau în maximum 2 prize. Nu se dau în come și cetoacidoze ci numai după dispariția corpurilor cetonică; nu se dau pre-, intra- și postoperator și nici în caz de complicații infecțioase.

După acțiune:

- insulinele intermediare: NPH (insulina Hagedorn), 40 U.I./ml., se administrează subcutan, cu debut la 1-2 ore, maxim la 4-6 ore și cu sfârșitul acțiunii la 14-16 ore; Izofan-zinc-insulina are aceleași caracteristici; Depot Insulina Hoechst acționează după 2 ore și efectul se menține 16-20 ore; Komb-Insulina are efect maxim la 4 ore și dispare la 9-14 ore.

- Insulinele lente: insulina Novo Lente (40 U/ml) și Long Insulina (40 U/ml) se dau într-o singură priză, dimineața; efectul începe la 2-4 ore și durează 24 ore.

Complicațiile insulinoterapiei. Cele mai frecvente sînt cele generale: alergice urticariene; se va încerca schimbarea insulinei. Insulino-rezistența poate fi datorată anticorpilor antiinsulină sau apariției unei complicații infecțioase. Hipoglicemia pînă la comă hipoglicemică. Se mai citează fenomene anginoase, tulburări de vedere.

C. Antidiabeticele orale

Se disting două grupe: sulfamidele și biguanidele.

I. Sulfamidele antidiabetice sînt indicate în diabetul stenic fără denutriție azotată.

Contraindicații: a) toate indicațiile insulinei; b) intoleranța la sulfamide.

Mod de acțiune. Sulfamidele necesită prezența insulinei endogene. Au următoarele acțiuni: a) cresc trecerea transmembranară a insulinei; b) stimulează glicogenoliza hepatică; c) potențează periferic insulina endogenă, o deplasează de pe legăturile proteice plasmatică, care o inactivează; d) stimulează secreția celulelor beta-Langerhans.

Preparate - posologie.

1. Tolbutamida tb. de 0,5 g.; se dau 1,5-2 g/zi în 3 prize, după mese.

2. Acetohexamida (Cicloral) tb. de 0,25 g.; se dau 1-1,5 g/zi, în 3 prize, după mese.

3. Glibenclamida (Daonil, Maninil) tb. de 0,005 g.; se dau 5-10 mg/zi în două prize, dimineața și seara.

Alte preparate: clorpropamida (Diabinese) și fenbutamida. Se va testa inițial sensibilitatea la sulfamide: se dau "à jeun" 3 g. tolbutamidă; se recoltează sânge înainte de administrarea sulfamidei și după aceea la 2 și la 4 ore; dacă glicemia scade cu 40% față de glicemia "à jeun" și se menține scăzută = semn de eficiență.

Sulfamidele hipoglicemiante se pot asocia cu biguanidele.

Atenție! Trecerea de la insulină la sulfamide se face treptat, asociind paralel 20 U i.o. până la o glicemie de 1,3-1,5 g% și glicozurie absent, după care se poate scoate insulina.

Accidente-incidente: a) hipoglicemie până la comă; atenție la asocierile cu aspirină, fenilbutazonă și piramidon, care accentuează efectul hipoglicemiant al sulfamidelor; în schimb fenobarbitalul diminuează acest efect; b) tulburări cutanate alergice; c) rar tulburări digestive; d) uneori tulburări hematologice: leucopenie, trombocitopenie.

II. Biguanidele.

Indicații: similare celor ale SH; în plus se pot asocia cu insulina la tineri și în diabetul instabil.

Contraindicații: indicațiile insulinei (în tratament exclusiv cu biguanide); intoleranța la biguanide; sarcina.

Mod de acțiune: prelungește viața insulinei endo- și exogene; nu stimulează secreția celulelor beta-pancreatice; scad absorbția intestinală a glucozei și inhibă neoglucogeneza; potențează sulfamidele (prin potențarea insulinei secretate sub

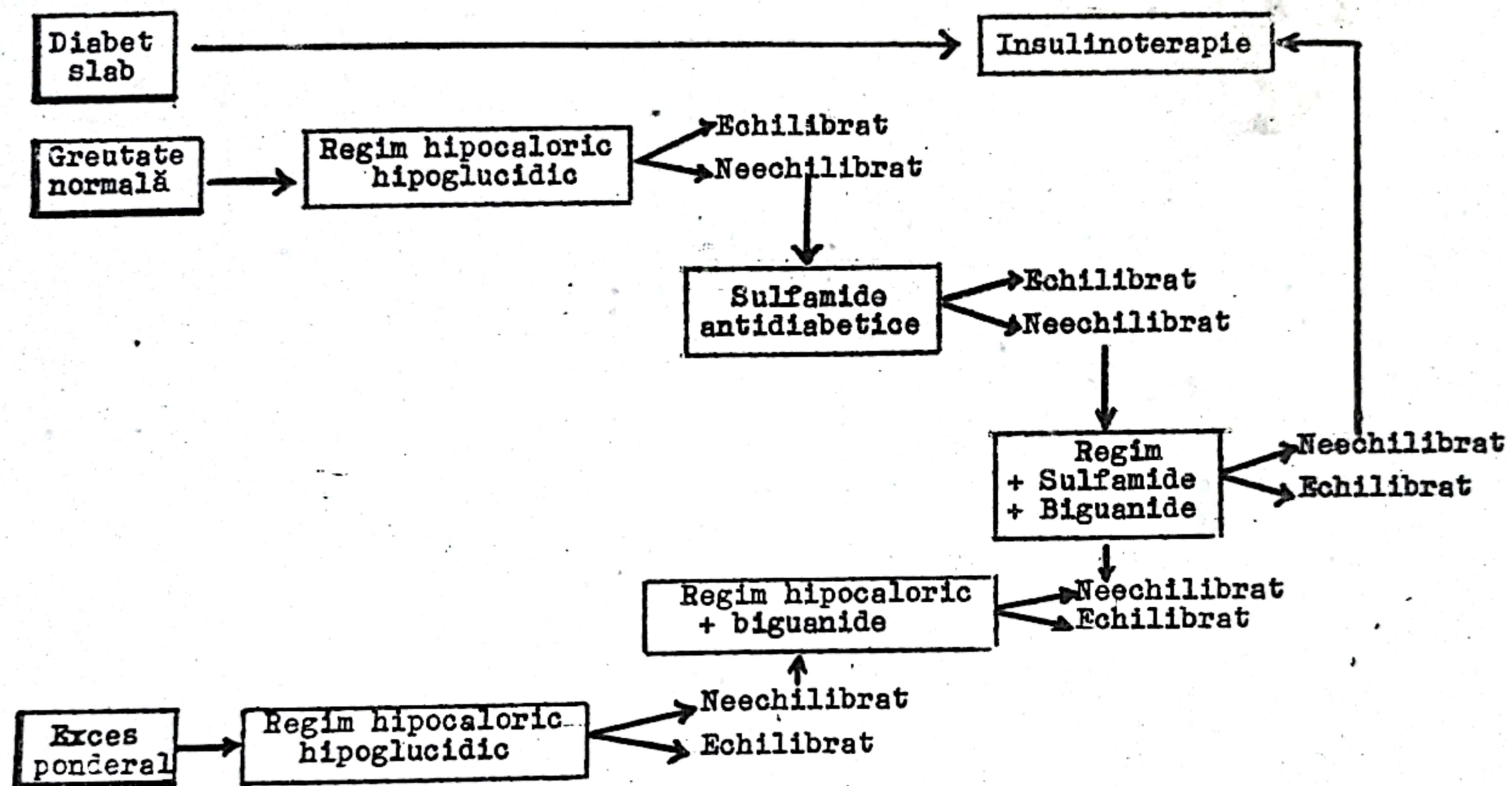


Fig. 5 Indicații "convenționale" de regim, hipoglicemiante orale și insulinoterapie în diabetul zaharat (după Assan, 1978)

influența lor). În plus sînt anorexigene, fibrinolitice și hiperlipemiante (cetogene).

Preparate - posologie.

1. Dimetilguanidina (Meguan) tb. de 0,5 g.; se dau 1-3 g/zi în 3 prize, după masă.

2. Feniletilbiguanidina (Fenformin) tb. de 0,025 g.; se dau 0,075-0,1 g/zi, după masă.

3. Butilbiguanidina (Silubin) tb. de 0,05 g.; se dau 0,150 g/zi, în trei prize.

Accidente: a) intoleranță gastrică; b) hiperlactacidemie pînă la comă lactacidemică, mai ales după consum de alcool; c) cetonemie.

În rezumat, indicațiile terapeutice în diabet sînt:

- în diabetul "slab" precum și în: diabetul juvenil, instabil, cu cetoacidoză sau însoțit de infecție, sarcină, diverse stresuri, precum și în caz de intervenție chirurgicală, se va administra insulină; (insulina se va da și în caz de diabet cu greutate normală sau cu exces ponderal, care nu se echilibrează prin regim alimentar sau sulfamide sau/și biguanide);

- în coma diabetică: insulină ordinară;

- în diabetul stenic: sulfamide hipoglicemiante, biguanide (după ce în prealabil se încearcă echilibrarea prin simplu regim hipocaloric și hipoglucidic) (Fig. 5).

C o m a d i a b e t i c ă

Circumstanțe etiologice. Coma apare mai frecvent la diabetici tratați cu insulină (85% din comele cetoacidozice) și de obicei între 5-10 ani de la debut. La 10% din diabetici, coma cetoacidozică survine în mod repetat.

Cauze declanșatoare

- eroare dietetică: postul și nu excesul alimentar determină cetoacidoza;

- oprirea sau diminuarea nejustificată a tratamentului hipoglicemiant;

- erori în dozarea, administrarea sau păstrarea insulinei;

- sarcină + diabet: este necesară creșterea dozelor de insulină;

- cetoze consecutive unor agresiuni infecțioase, traumatice sau chirurgicale;

- surmenajul și factorii psihologici (efect inhibitor al catecolaminelor asupra secreției de insulină endogenă);

- intoxicații sau alte leziuni organice (inclusiv complica-

tiile diabetului);

- administrare de droguri hiperglicemiante, corticoizi, imuno-depresoare sau diazoxid (sulfamidă hipotensoare care inhibă insulinosекреția; acțiunea sa este reversibilă, avînd ca antagonist tolbutamida).

Tabloul clinic.

1. Faza de cetoacidoză moderată sau precoma diabetică: reapar poliuria și polidipsia; bolnavul acuză anorexie, astenie; pot apărea semne digestive și dispnee. Examenul urinei: glicozurie și corpi cetonici. Atitudine: injectarea de insulină cu acțiune rapidă în cantitate mare: 20-40 U i.o., ac. sau i.m. și apoi 10-20 U i.o. la 2-3 ore pînă la dispariția corpurilor cetonici. Se adaogă băuturi zaharate (sucuri de fructe care conțin și K). Se repetă examenul de urină la 3 ore. Dacă în 6 ore corpii cetonici nu scad, bolnavul trebuie internat.

2. Cetoacidoza severă: comă diabetică. Comportă 3 semne majore: dispnee (prin acidoză) + deshidratare globală + tulburări de conștiință.

a) Dispneea de acidoză este "cheia de boltă a diagnosticului de comă diabetică". Nu lipsește niciodată și are, fie aspect de respirație Kussmaul (în patru timpi: inspir, pauză, expir, pauză), fie, mai frecvent, este vorba de o respirație amplă, zgomotoasă ("se aude mai mult decît se vede", inspirul și expirul succedîndu-se fără pauză. Bolnavul se află în poziție de decubit, nu sînt semne de insuficiență cardiacă sau respiratorie, frecvența respirațiilor este mai mare de 20/minut. Dispneea nu trebuie sedată prin deprimarea centrului respirator bulbar. Nu se administrează bicarbonat de sodiu decît dacă există polipnee (dă deplețiție potasică).

b) Tulburările de conștiință constau în: astenie, torpoare întrerînată de perioade de excitație; abolirea conștiinței este rareori totală (prognostic grav).

c) Deshidratarea este globală: uscarea tegumentelor, pliul cutanat persistent, uscăciunea limbii și a mucoase jugale, hipotensiune arterială și venoasă, colaps, dispariția transpirației axilare, hipotonia globilor oculari. Frecvent hipotermie (pînă la 33°C).

d) Halena acetonică.

e) Semne digestive (apar la 1/3 din cazuri): vărsături, dureri abdominale înalte sau abdomino-toracice, care pot duce la erori de diagnostic, frecvent diaree.

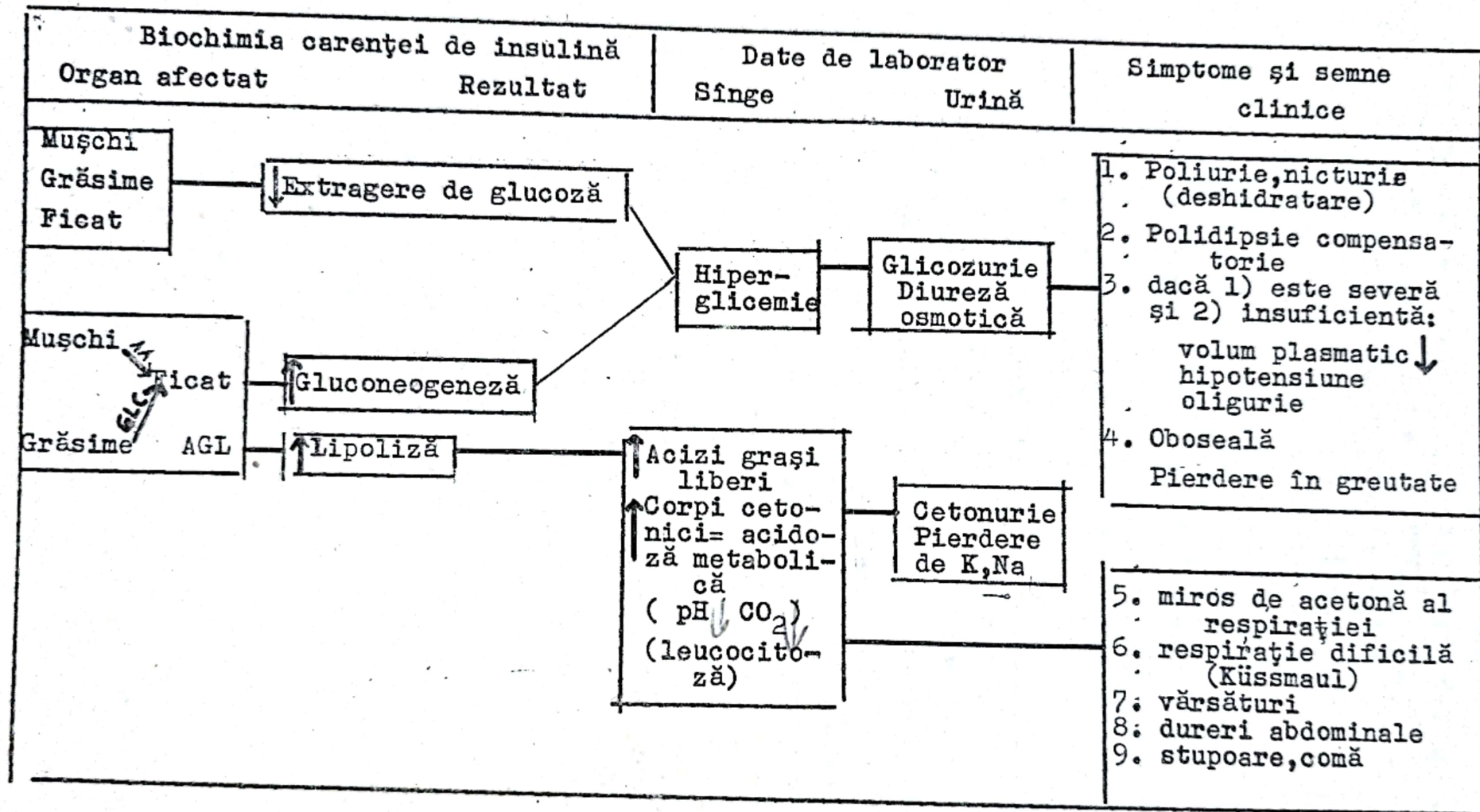


Fig. 6

Patofiziologia diabetului cetoacidotic
(după Steinke-Soeldner, 1977)

AA = aminoacizi
GLC = glicerol
AGL = acizi grași liberi

f) Alte semne: absența semnelor neurologice de focar, midriază moderată, colorație roz-albăstruie a pomeților.

Examen biologic necesare: glicemia, glicozuria corpii cetonici (singe, urină), rezerva alcalină (poate să scadă sub 6 mEq), pH sanghin, electrolitemia (Na^+ , Cl^- , K^+), ureea sanghină, hematocritul, electrocardiograma (infarct, K^+), creatinina. Probele biologice se vor repeta la începutul tratamentului la 4, 8, 12 ore, apoi tot la 6 ore, până la ieșirea din comă. Pe foaia de observație se vor nota periodic: starea de conștiență, starea de deshidratare, ritmul respirator, pulsul, TA, diureza.

Complicații.

În cursul comei diabetice pot apărea complicații, necesitând tratamente energice corespunzătoare: a) infecții urinare sau tromboflebite; b) aspirația traheobronșică a conținutului gastric (sindrom Mendelson); c) complicații metabolice: hipoglicemie (prin aport glucidic insuficient, după două ore de la debutul tratamentului; de aici necesitatea supravegherii orare a glicozuriei); reaparitia cetozei (doză de insulină neadecvată, persistența unei cauze organice); depleție de K^+ după 4 ore; alcaloză iatrogenă: după administrare de bicarbonat de sodiu, THAM, lactat de sodiu, potasiu.

Diagnosticul diferențial.

A. Diabet necunoscut: 1. De gândit la diabet în prezența unui abdomen pseudo-chirurgical, a unor fenomene cardiovasculare, respiratorii sau neurologice, asociate cu halenă acetonică.

2. Alte come (nediabetice) asociate cu tulburări de glicoreglare: neurologice (hemoragie meningiană, ictus cerebral), toxice (intoxicații cu salicilați, HIN, hidantoină, acid nalidixic, ingestie de alcool metilic, etilen-glicol, acetonă).

B. Diabet cunoscut: 1. Come metabolice specifice diabeticului:

- coma hipoglicemică: este bruscă, se însoțește de transpirații, agitație, redoare musculară, crize convulsive, Babinski bilateral, cu absența deshidratării, piele umedă, absența hipotensiunii arteriale, a dispneei și a cetozei;

- coma hiperosmolară: polipnee discretă, niciodată de tip Kussmaul, predomină deshidratarea; hiperglicemie masivă (peste 8 g/l), fără cetoză; RA peste 18 mEq/l;

- acidoza lactică: intensă dispnee acidotică; absența sau discreția corpurilor cetonice în urină.

2. Acidoza metabolică de origine renală, cu cetoză moderată; bolnav cunoscut cu insuficiență renală cronică, uree sanghină crescută.

3. Atingeri viscerale severe, cu tulburări de conștiință:

a) comă neurologică: există semne de focalizare (uneori poate exista hiperglicemie cu hiperglicozurie tranzitorie); b) infarct miocardic (ECG); c) pancreatită acută (amilazemie și amilazurie crescute).

Tratamentul comei diabetice sau al cetozei grave se făcea pînă de curînd cu doze relativ mari de insulină. Actualmente se tinde la adoptarea de doze scăzute ("low doses"), dozele mari fiind inutile și uneori nocive. Dar, deoarece nu există încă o acceptare generală a dozelor scăzute, vom da în continuare cîte o schemă terapeutică din ambele metode.

Tratamentul comei diabetice comportă: insulină și hidratare.

I. Metoda clasică utilizată de școala germană (Froesch și Rossier), folosește pentru hidratare o soluție hipotonă (1/3 NaCl fiziologic, 1/3 Na bicarbonic 14% și 1/3 apă distilată), iar cantitatea totală de insulină va fi în funcție de glicemie. Schema perfuziilor este următoarea:

-I-a oră: 500-1000 ml sol. hipotonă + 100 U insulină; se adaugă 500 ml macrodex 6%, cînd există hipotensiune cu simptome de șoc;

-de la a II-a la a IV-a oră: 1000 ml sol. hipotonă + 100 U insulină; 500 ml macrodex sau 500 ml sol. hipotonă, în funcție de starea circulației;

-de la a V-a la a XII-a oră: 1000-3000 ml sol. hipotonă (sau sol. glucozată 5% cînd glicemia a scăzut sub 2,5 g%) + 50-200 U insulină + potasiu 10-20 mEq/oră (0,5-1 g); în funcție de hipopotasemie se poate ajunge în unele cazuri pînă la 40-60 mEq/oră (2-3 g);

-de la a XIII-a la a XXIV-a oră: 1000-3000 ml sol. glucozată 5% (cînd glicemia este sub 2,5 g%); insulină după necesitate; clorură de potasiu 10-20 mEq/oră; dacă bolnavul s-a trezit, potasiul se va administra pe cale bucală sub formă de clorură de potasiu sau sucuri de fructe.

Totalul cantității de lichide ce pot fi perfuzate în 24 ore: 6-8 l la tineri, 4-5 l la bătrîni.

Viteza hidratării: 500 ml/oră. Ea se menține cît timp TA

și R.A. nu tind să revină la normal și se oprește dacă apar edeme, senzație de greutate și creștere tensională.

Cantitatea totală de potasiu (KCl sau fosfat de K) poate atinge 10 g/24 ore (sub controlul ionogramei și ECG). Dar în oligurii importante și cu acidoză marcată se va evita potasiul: pericol de hiperkaliemie.

• Colapsul circulator: hidratare cu ser fiziologic sau sol. hipertonic, macrodex, căldură, fără substanțe presoare; macrodexul poate fi înlocuit cu plasmă 200-600 ml.

Se vor urmări: diureza (sondă "à demeure"): trebuie să se obțină cel puțin 40 ml urină/oră; infecțiile (pulmonare, urinare etc.) se vor trata energic cu ampicilină, gentamicină, eritromicină; vărsăturile vor fi tratate cu spălătură gastrică + aspirație.

Nu se va da digitală decât în decompensări cardiace evidente (pericol de suplimentare a efectelor hipopotasemice).

După 24 de ore: se trece la hidratare pe cale bucală cu 2-3 l lichide la care se adaugă 10-14 g NaCl, 8 g KCl și 200 g hidrocarbonate. Același ritm de administrare va continua 2-3 zile.

II. Metoda dozelor scăzute ("low doses") de insulină (după Assan, 1978):

1. Corectarea cetozei (tratament fiziopatologic): insulină 2-20 U/oră în mod continuu, în perfuzie i.v. lentă cu pompă sau, în lipsă, i.m. la fiecare oră. Insulinoterapia se face cât timp durează cetonuria. Când glicemia scade la 2 g% se adaugă glucoză i.v. Dacă apare hipoglicemie, nu se oprește insulina ci se accelerează debitul glucozei. După dispariția cetozei se revine la insulină s.c., asigurându-se o impregnare insulinică continuă.

2. Corectarea spolierii hidroelectrolitice comportă:

-tamponarea inițială a cetozei cu cel mult 500 ml sol. bicarbonatată izotonică;

-umplere volemică rapidă prin cale i.v. largă (cateter): 2 l. ser fiziologic, cantitate care va putea fi crescută sau asociată cu substituenți de plasmă în caz de persistență a șocului; în general este necesar un aport lichidian de 10% din greutatea corporală și de 400-600 mEq de Na;

-compensare potasică: 200-500 mEq (10-25 g) în 48 ore sub formă de KCl în flacoanele de perfuzie, începând de la a doua o-

ră (sub controlul Kaliemiei și ECG).

Se adaugă tratamentul nespecific al comei: asepsia cateterismelor venoase și urinare, libertatea căilor aeriene, așezarea de saltea antiescară, golire gastrică.

3. Tratamentul cauzei declanșatoare: pneumopatie "a minima", abdomen chirurgical, cauze ginecologice etc.

Coma și crizele hipoglicemice.

În cursul unui diabet pot apărea crize sau coma hipoglicemică, datorită unei indiscipline terapeutice (regim alimentar, insulină) din partea bolnavului; datorită unei dozări defectuoase a insulinei în raport cu regimul instituit și valorile glicemiei; la bolnavii în vârstă sau cu insuficiență renală, sulfamidele antidiabetice pot expune la hipoglicemii redutabile.

Diagnostic: debut brusc cu tremurături, convulsii, transpirații, hipoglicemie (sub 0,60 g%).

Tratamentul accidentelor hipoglicemice acute (la diabetici sau în hipoglicemiile spontane) trebuie făcut de extremă urgență și constă în:

- ser glucozat hipertonic 100 ml i.v., la început rapid, apoi perfuzie de 250-500 ml/oră, până se poate relua alimentația orală;

- glucagon 1 mg i.m. sau mai bine i.v., cu posibilitate de repetare.

În formele grave, glucozei i se poate asocia corticoterapie.

Coma hiperosmolară diabetică

Definiție: comă survenind mai ales pe teren diabetic și determinată de condiții capabile să crească osmolaritatea plasmatică peste 340 mOsm/l.

Este vorba de bolnavi peste 60 de ani, suferind de un diabet moderat, echilibrat prin regim sau antidiabetice orale; în peste 1/2 din cazuri este prima manifestare a unui diabet total necunoscut. Factori declanșanți care induc coma: un puseu de pancreatită acută; deshidratare provocată de un episod infecțios febril; pierderi lichidiene prin diaree, vărsături, supradozaj de diuretice; corticoterapie; comă ceto-acidozică diabetică tratată intempestiv cu soluții hipertone.

În toate aceste împrejurări este vorba de pierderea de lichid hipoton al plasmelor, fără pierdere concomitentă de săruri (pentru detalii, vezi Vademecum de Urgențe Medicale).

Tablou clinic.

Debut lent, progresiv, spre deosebire de coma diabetică, care se instalează în 24-48 de ore. În faza confirmată, două semne domină tabloul clinic: tulburări de conştienţă până la comă şi deshidratare masivă, globală, extra-şi intracelulară.

Semnele deshidratării intracelulare: uscăciunea mucoaselor, limba prăjită, hipotonia globilor oculari, slăbire masivă, impresionantă (mai multe kg în câteva zile), însoţită de sete intensă; febră (foarte frecvent).

Semnele deshidratării extracelulare: piele ridată, pliul abdominal şi pe faţa externă a coapsei persistent, hipotensiune arterială (rareori direct colaps), oligurie (rareori anurie) precedată de poliurie.

Semn negativ important: lipsa mirosului de acetonă al halenei.

Semne biologice: a) semne negative: absenţa corpurilor cetonici în urină şi a cetonemiei; bicarbonaţii peste 18 mEq/l; b) semne pozitive: hiperglicemie considerabilă: peste 8-10 g% (chiar 30 g%); hiperglicozurie masivă, cu diureză mult crescută; hiperazotemie 1-2 g/l; natremie cu valori peste 150 mEq/l; cloremia 110-115 mEq/l; osmolaritatea plasmatică se calculează de obicei luând ca punct de plecare ionograma plasmatică şi glicemia: $(Na + 13) \times 2 + (glicemia \text{ g/l} \times 5,5) = \dots \text{ mOsm}$. Normal = 310 mOsm. Patologic, poate depăşi 400 mOsm/l; delta-crioscopic tinde spre 1 (normal = 0,56): semn de hipertonie plasmatică; hemoconcentraţia: hematocrit peste 45%, hiperproteinemie, hiperleucocitoză; fapt particular: urini sărace în Na şi Cl, dar kaliurie ridicată (invers ca în coma diabetică).

Deci tabloul biologic, în rezumat, cuprinde: hiperglicemie + hiperosmolaritate. Se supraadaogă de obicei semne de insuficienţă renală funcţională.

Supravegherea biologică: se va efectua la intervale de 4 ore, constînd din: glicemie, electrolitemie, diureză orară, glicozurie, natriurie (creşterea natriuriei indică prognostic bun); azoturie (scăderea bruscă semnifică tubulopatie de şoc, care complică insuficienţa renală funcţională), hemoglobinurie (hemoliza intravasculară iatrogenă, consecutiv administrării soluţiei hipotone i.v.).

Evoluţie. Depinde de precocitatea diagnosticului şi perfec-

ta reglare a tratamentului, orice eroare de reanimare fiind potențial fatală.

Prognostic: foarte grav, mortalitate 40-50%.

Diagnosticul precoce este capital. Se vor elimina: coma diabetică cetoacidotică, coma hipoglicemică, lactacidotică (vezi tabelul).

Tratament.

În același timp simplu și dificil. Rehidratarea este elementul terapeutic fundamental; urmează tratarea hiperglicemiei și apoi reechilibrarea electrolitică.

a) Deshidratarea se corectează calculând necesarul după formula:

$$P_1 = \frac{5P_2C_2}{3C_1 + 2C_2}$$

în care: P_1 = greutatea corporală normală; P_2 = greutatea corporală actuală; C_1 = presiunea osmotică normală a plasmii (310 mOsm); C_2 = presiunea osmotică actuală a serului. Cantitatea de apă de administrat este $P_1 - P_2$.

Cînd bolnavul este conștient, se administrează apă pură per os sau pe sondă gastrică. La comatoși se vor face perfuzii: ser glucozat 25-30%, concentrație optimă, permițînd în același timp aportul unor cantități mari de apă și evitînd o hemoliză. Cantitatea perfuzată va fi de minimum 6-8 l, dar poate atinge și 24 l în 24 ore.

b) Insulinoterapia: 50 U i.v. (în tubulura de perfuzie) și 50 U s.c.; apoi 50 U i.o. intra venos la fiecare oră, atît timp cît glicemia se menține peste 3 g‰.

c) Potasiul: aportul de potasiu este fundamental, necesitînd uneori pînă la 14 g/zi, în funcție de ionogramele repetate. Se preferă gluconatul sau propionatul de potasiu, deoarece clorura și lactatul pot antrena, fie o acidoză hipercloremică, fie o acidoză lactică.

d) Tratamentul complicațiilor: insuficiență renală acută: dializă; colaps: vasopresoare (angiotensină, norartrinal); tromboze: heparină; cădere brutală a glicemiei: dextroză 50‰.

e) Tratament preventiv: de cunoscut riscul hiperosmolarității în diferitele situații amintite; prescrierea adecvată a aportului caloric la un diabetic; insulinoterapie adecvată.

Tabelul XXX

Come care pot surveni în cursul
unui diabet

| Tipul de comă | Semne clinice esențiale | Semne biologice | Tratament |
|---------------------|---|---|---|
| Coma ceto-acidozică | Debut lent Comă calmă Deshidratare. Halena acetonică. Respirație acidotică. | Hiperglicemie Glicozurie Cetonurie Rezervă alcalină scăzută. | Insulină Hidratare |
| Coma hipoglicemică | Debut brusc Tremurături Convulsii Transpirații | Hipoglicemie (sub 0,60 g%). | Soluție glucozată hipertonică i.v. |
| Coma hiperosmolară | Comă deseori cu convulsii și hipertonie musculară. Deshidratare globală gravă. Lipsa halenei acetonice. | hiperglicemie masivă (peste 8 g/l) Dar: R.A. peste 18 mEq/l. | Rehidratare + insulină și potasiu. |
| Coma lactacidotică | Dispnee acidotică intensă. Comă cu debut rapid. | Cresterea acidului lactic în sânge. R.A. prăbușită. | Soluții alcalinizante (dar de obicei fără rezultat). Ideal: hemodializa. |

ERATĂ
volumul II

| pagina | rîndul | în loc de: | se va citi: |
|---------|-----------|---------------------------------------|---|
| 282 | 3 de sus | tr...cobalamină | transcobalamină |
| 285 | 11 " " | se suprimă ultimăle două paranteze | |
| 286 | 4 " " | 1-2 mg/zi | <u>1-2 ep./zi</u> |
| 301-bis | 6 de jos | (5-10 mg) | (5-10 mg/zi) |
| 311 | 12 de sus | metamielocite, granulocite adulte) | metamielocite) și granulocite adulte |
| 315 | 8 de sus | neosteogeneza | neo-osteogeneza |
| 316 | 10 de sus | imune alergice | imuno-alergice |
| 318 | 5 de jos | (neutrofilie) | (neutropenie) |
| 319 | 5 " " | gaze | radiații |
| 319 | 1 de jos | carcinomatoză | carcinomatoză |
| 320 | 12 de sus | granulocitoză | <u>agranulocitoză</u> |
| 321 | 14 " " | 1,5-2 mg/zi | <u>1,5-2 mc/kg/zi</u> |
| 332 | 9 " " | 100 g/mp/zi | 100 mg/mp/zi |
| 341 | 3 " " | reticulină | <u>cromatină</u> |
| 342 | 23 " " | secretat | secretant |
| 345 | 4 " " | vindersin | vindesina |
| 346 | 6 de jos | malignă: | malignă): |
| 351 | 11 de jos | LIG | LGC |
| 354 | 3 de sus | 150 ml | 150 ml sol.3 % |
| 357 | 10 de jos | hiperreactivitate | hiperactivitate |
| 362 | 22 de sus | fig.2 | fig.3 |
| 367 | 9 de sus | luxația | subluxația |
| 370 | 10 " " | 50-60 % | <u>50-60 g%</u> |
| 386 | 22 " " | Citostatice: P ³² | P ³² , citostatice: |
| 394 | 13 " " | fibrinogenului | <u>plasminogenului</u> |
| 395 | 20 " " | 25-30/24 de ore | 25-30 g/24 de ore |
| 404 | 11 " " | 404 | 488 |
| 404 | 19 de sus | 405 | 415 |
| 405 | 14 de sus | (pag.) | (pag.454) |
| 405 | 3 de jos | -pag.) | -pag.288) |
| 467 | 14 de sus | splenică | <u>hepatică</u> |
| 492 | 8 de jos | 0,50 g | 0,05 g |
| 511 | 9 " " | (pag.) | (pag.627) |
| 522 | 11 de sus | microscopică | macroscopică |
| 526 | 25 de sus | în | și- |
| 533 | 18 " " | (clortalidonul, | (și clortalidonul, |
| 542 | 7 " " | 6 săptămîni- 12 luni | 6 săptămîni-2 luni |
| 552 | 1 de sus | insulină | inulină |
| 552 | 3 de jos | cazurilor | cauzelor |
| 553 | 4 " " | Trimetoprim, Sulfametoxazol | Trimetoprim + Sulfametoxazol |
| 560 | 6 de sus | venelor | venei |
| 563 | 9 de jos | la 150-160 mmHg | uneori la 150-160 mmHg |
| 565 | 14 de sus | saluretice (furosemid, | osuretice (furosemid), |
| 568 | 1 de jos | 10-15 mEq/zi | 5-10 g/zi |
| 584 | 2 de sus | hipercreatinemie | hipercreatininezis |
| 602 | 9 " " | polimiozită | (polimiozită) |
| 610 | 7 de jos | 100 mg | 100 mg sau mai mult |
| 615 | 3 de jos | se va suprima el doilea cuvînt "de" | |
| 619 | 12 de sus | acetohexamida | acetohexamida |
| 623 | | tabel, caseta centrală inferioară: | pt CO ₂ |



187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200

Fruct
timp
Anul

Vol. I și II, 46 lei

4535
2009

